

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275593-00005-0000

Fecha: 2014-11-19 17:35:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 47

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla

Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 13-275.593

Solicitud de Patente de Invención titulada: "4-ARIL-N-FENIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINAS QUE CONTIENEN UN GRUPO SULFOXIMINA"

Solicitante: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

Nuestra Ref.: P2013/000201

RESPUESTA AL OFICIO No. 10365, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 034

DE FECHA 26 DE AGOSTO DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado en el momento de radicarse la solicitud.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 5, 9, 10, 12 y 13;
- la Reivindicación 1 actual se corresponde a la antigua Reivindicación 2;
- los términos "heterociclilo", "heteroarilo" y "heteroaril-C₁₋₃-alquilo" han sido claramente definidos;

- el término "heterociclilo", incluido tanto en la definición del sustituyente R¹, como en el de R⁸ en las Reivindicaciones 1 y 2, ha sido limitado a una lista específica de heterociclos con soporte en las páginas 24-25 del Capítulo Descriptivo;
- el término heteroarilo, incluido en la definición del sustituyente R⁸ en las Reivindicaciones 1 y 2, ha sido limitado a una lista específica de heteroarilos con soporte en las páginas 28-30 del Capítulo Descriptivo;
- se eliminaron los términos "solvatos", "sales de solvatos" y "puede estar opcionalmente sustituido" de las nuevas Reivindicaciones 1-7;
- el resto de las reivindicaciones han sido reenumeradas, readecuadas y subordinadas de acuerdo a las enmiendas mencionadas anteriormente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 9, 10, 12 y 13 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las antiguas Reivindicaciones 9, 10, 12 y 13 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que las reivindicaciones no son claras ni concisas por las siguientes razones:

- Las Reivindicaciones 1-3 no son claras cuando emplean los términos "alquilamino", "dialquilamino", "aminas cíclicas", "heterociclilo", "heteroarilo", "heteroaril-C₁₋₃-alquilo", entre otros, porque no define el número de átomos de carbono o de miembros que los conforman, tampoco define los heteroátomos que los conforman, lo que da lugar a un número indeterminado de compuestos que no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora sugiere definir los radicales de manera precisa, de tal manera que pueda definirse claramente el objeto de la invención, así como restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente soportados.
- Las Reivindicaciones 1-8 no son claras, ni encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo cuando emplean los términos "solvatos", "sales de solvatos", entre otros, porque no se encuentra que se hayan obtenido y mucho menos probado la actividad

de dichos solvatos y sales de solvatos en ninguna parte del Capítulo Descriptivo. La Examinadora solicita eliminar estos términos del Capítulo Reivindicatorio.

- La Reivindicación 10 no es clara cuando emplea la expresión "junto con al menos uno o más ingredientes activos adicionales" (sin definir dichos ingrediente activos) porque no define los componentes de la combinación por un compuesto específico, lo que hace que se obtengan un número indefinido de combinaciones que no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora sugiere eliminar dicha reivindicación del Capítulo Reivindicatorio.
- Las Reivindicaciones 9, 12 y 13 no son claras porque indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. La Examinadora sugiere eliminarlas del Capítulo Reivindicatorio.
- Las Reivindicaciones 1, 2, 3 y 17 no son claras cuando emplean la expresión "puede estar opcionalmente sustituido" sin definir los sustituyentes que pueden cumplir dicha función, lo que hace que se obtengan un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora sugiere definir los radicales de manera precisa.
- Las Reivindicaciones 1-13 no están sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se han obtenido los compuestos de formula I, como tampoco hay soporte de la actividad biológica de los mismos. La Examinadora solicita restringir la solicitud a compuestos que se encuentren debidamente soportados.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. Así, me permito señalar que se ha limitado significativamente el alcance de las nuevas reivindicaciones.

ii) Con respecto a la claridad de los términos "heterociclilo", "heteroarilo" y "heteroaril-C₁₋₃-alquilo", éstos han sido claramente definidos en las Reivindicaciones Modificadas.

Además, el término heterociclilo, ha sido limitado a una lista específica de heterociclos con soporte en las páginas 24-25. A su vez, el término heteroarilo, ha sido limitado a una lista específica de heteroarilos con soporte en las páginas 28-30 del Capítulo Descriptivo. Es importante aclarar que las listas específicas de heterociclilos y heteroarilos anteriormente mencionadas también han sido incluidas en la Reivindicación 2.

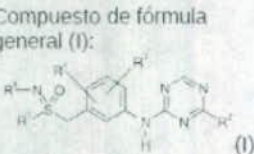
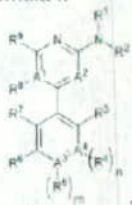
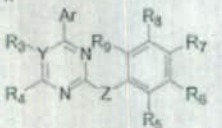
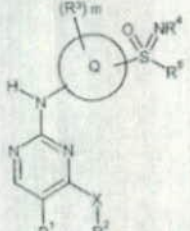
iii) Adicionalmente, con el fin de dar mayor claridad a las reivindicaciones los términos “solvatos” y “sales de solvatos” y la expresión “puede estar opcionalmente sustituido”, fueron eliminados de acuerdo con las recomendaciones de la Examinadora.

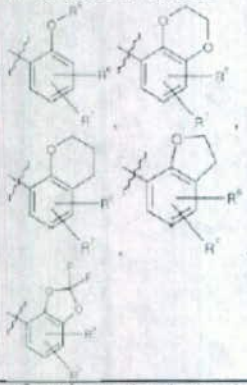
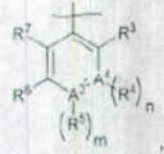
En cuanto a las Reivindicaciones 9, 10, 12 y 13, considero superada cualquier objeción relacionada, en tanto que estas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio.

iv) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que las patentes WO2008/079933 (D1), WO2009/118567 (D2) y WO2005/037800 afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 y D2 divulgan 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas para tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares y D3 divulga la sustitución de compuestos 4-aril-N-fenil-1,3-pirimidin-2-aminas con un grupo sulfonimidoilo en compuestos para tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiperproliferativos. La Examinadora muestra una tabla comparativa entre las características esenciales de la Reivindicación 1 y D1, D2 y D3 así:

Características esenciales	D1	D2	D3
Compuesto de fórmula general (I):  R¹ se selecciona de alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, heterocíclo, fenilo, heteroarilo, fenil-C₁₋₃-alquilo, heteroarilo-C₁₋₃-alquilo	Compuesto de fórmula I:  donde A¹ y A² son N, R¹ es H y R² es fenilo sustituido (reivindicación1)	Compuesto de fórmula I:  Donde Y es N, Z es NH, R⁴ es alquilo que comprende un sustituyente seleccionado de grupos hidrofílicos, bases orgánicas ionizables, entre otros (reivindicación1)	Compuesto de fórmula I:  Donde Q es fenilo (reivindicación1)
	No se menciona	No se menciona	R ² es cicloalquilo C ₃₋₁₀ , alquilo C ₁₋₁₀

R^2 es seleccionado de 	 donde A^3 y A^4 son C o N, R^3 es alcoxi sustituido (compuesto 160, 153, 135)	R^6 es arilo, heteroarilo opcionalmente sustituidos	X es un O, S o NH y R^2 es arilo opcionalmente sustituido
R^3 y R^4 se seleccionan de H, F, Cl, CN, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, fluoroalcoxi C_{1-3}	H, Cl, entre otros (compuestos 160, 153, 135)	R^6 y R^7 se seleccionan de H, alquilo, entre otros	R^3 es seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}; m es 0-2
R^5 se selecciona de H, CN, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $S(O)_2R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterociclilo, fenilo, heteroarilo	No se menciona	No se menciona	R^2 es seleccionado de H, COR^8, SO_2R^7 o alquilo C_{1-10}

La Examinadora sostiene que la diferencia entre la invención (Reivindicación 1) y D1 y D2 consiste en que dichos documentos no señalan explícitamente que el grupo fenilo está sustituido por el sustituyente metilsulfonimidoilo. Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al compuesto de fórmula (I) reclamado en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar compuestos 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas para tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiperproliferativos y/o enfermedades cardiovasculares alternativas a las conocidas en el arte previo.

Sin embargo, la sustitución de compuestos 4-aril-N-fenil-1,3-pirimidin-2-aminas con un grupo sulfonimidoilo ya había sido divulgada por D1 y D2, para dar lugar a compuestos para tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiperproliferativos.

En consecuencia, la persona versada en la materia incluiría un grupo metilsulfonimidoilo en el anillo fenilo de los compuestos 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas de los documentos D1 o D2 para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual esta se considera obvia.

b- i) En primer lugar, agradezco la opinión favorable de la Examinadora puesto que ha reconocido el cumplimiento del requisito de novedad. Claramente, existe una clara diferencia estructural entre los compuestos de fórmula I de la Reivindicación 1 de la presente solicitud, y los documentos D1, D2 y D3 citados por la misma.

En particular, la porción sulfonimidoil de metilo, ha sido considerada como un nuevo elemento técnico capaz de establecer la novedad de la materia ahora reivindicada. De hecho, no se encontró

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

ningún compuesto específico en el arte previo que caiga bajo la fórmula I de la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

ii) Ahora bien, la Examinadora sostiene que las Reivindicaciones originales 1 a 9 y 14 a 17 no son inventivas con respecto a las enseñanzas de D1, D2 y D3.

Para empezar, me permito señalar que el problema a resolver por la presente invención se dirige a la provisión de compuestos con propiedades inesperadas.

Al respecto, estimo que este efecto podrá ser demostrado si las pruebas comparativas muestran efectos superiores sobre los ejemplos 47, 99 a 104 y 153 de D1.

Por lo tanto, apporto datos obtenidos durante las pruebas comparativas (ver adjunto), que demuestran que:

Conclusión A (selectividad):

Los compuestos de acuerdo con D1 tienen una selectividad muy baja contra CDK2. El compuesto más selectivo es el compuesto C99 con una relación CDK2/CDK9 de 9,9. Los otros compuestos comparativos probados fueron incluso mucho menos selectivos que el compuesto C99.

Conclusión B (inhibición de la proliferación):

Los compuestos de acuerdo con D1 tienen una muy débil actividad antiproliferativa en células HeLa. El compuesto más activo es el compuesto C99 con un valor IC_{50} de 3100 nm. Los otros compuestos comparativos probados fueron incluso mucho menos activos que el compuesto C99.

Conclusión C (solubilidad):

Los compuestos de acuerdo con D1 tienen una solubilidad acuosa muy baja. El compuesto más soluble es el compuesto C99 con una solubilidad de 4,2 mg/l. Los otros compuestos comparativos probados fueron incluso mucho menos solubles que el compuesto C99.

Dado lo anterior, considero estos resultados constituyen evidencia convincente y suficiente de que los compuestos de la presente invención son superiores a los compuestos de D1. En este sentido, la persona versada en la materia no encontraría motivación alguna en el arte previo para elegir exactamente esta porción sulfonimidoil de metilo como sustituyente para lograr los efectos derivados.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En conclusión, considero que en las condiciones actuales, la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



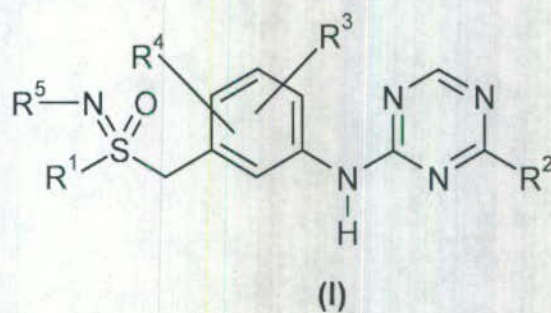
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Pruebas comparativas.
- Recibo por pago de 2 reivindicaciones adicionales

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

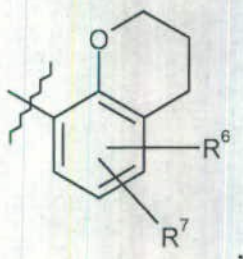
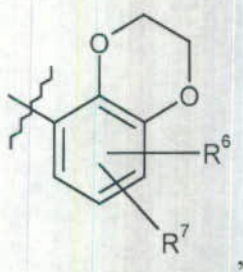
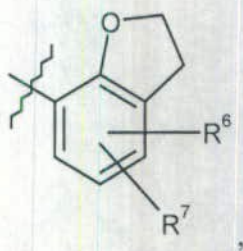
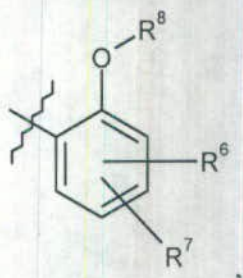
1. Un compuesto de fórmula general (I)

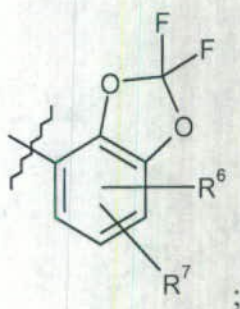


donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -cicloalquilo o heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidino, 1,3-dioxolano, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, 1,4-dioxano, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, 1,3-ditiano, tiomorfolino, piperazino, o quinuclidino;

R^2 representa un grupo seleccionado entre





R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo C_1 - C_3 -alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_6 -alquilo;

R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre:

a) un grupo C_1 - C_{10} -alquilo, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, C_2 - C_3 -alquenilo, C_2 - C_3 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho grupo C_3 - C_7 -cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, C_1 - C_3 -alquilo, halo- C_1 - C_3 -alquilo;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo fenil- C_1 - C_3 -alquilo, donde el grupo fenilo está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, C_1 - C_3 -alquilo, halo- C_1 - C_3 -alquilo;

d) un grupo heteroaril- C_1 - C_3 -alquilo, donde el grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

donde dicho grupo heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, 1,3-dioxolano, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, 1,4-dioxano, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, 1,3-ditiano, tiomorfolino, piperazino, o quinuclidino;

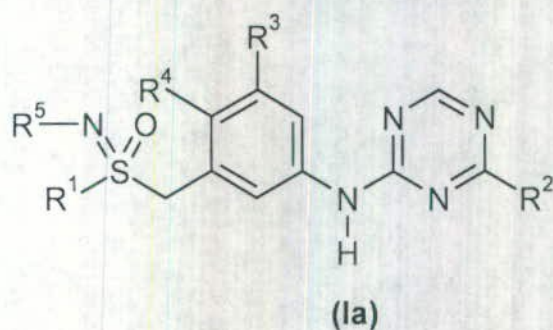
donde dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, pirrolo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidino, pirazinilo, triazinilo;

R^9 representa un grupo C_1 - C_6 -alquilo;

R^{10} , R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o C_1 - C_6 -alquilo;

o sus sales.

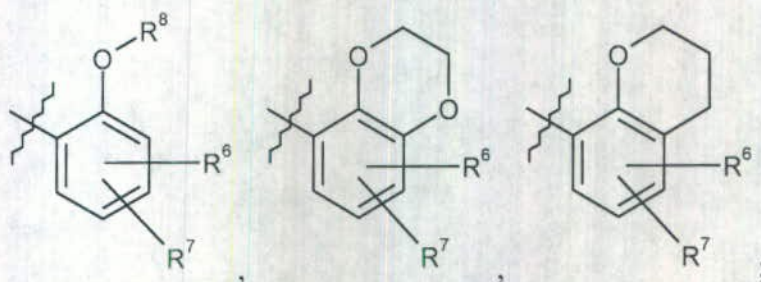
2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula general (Ia)



donde

R^1 representa un grupo C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_7 -cicloalquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, C_1 - C_3 -alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1 - C_{10} -alquilo, que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, C_2 - C_3 -alquenilo, C_2 - C_3 -alquinilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho grupo C_3 - C_7 -cicloalquilo, fenilo o heteroarilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, ciano, halo- C_1 - C_3 -alquilo;

b) un grupo fenil- C_1 - C_3 -alquilo, donde el grupo fenilo está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo- C_1 - C_3 -alquilo;

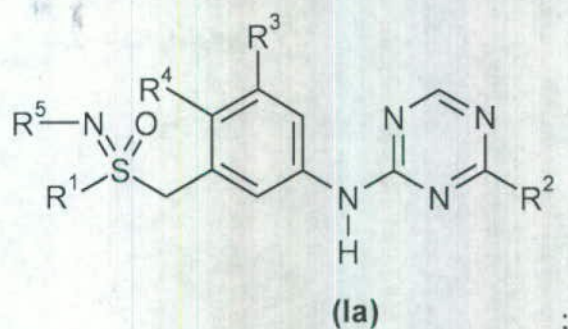
c) un grupo heteroaril- C_1 - C_3 -alquilo, donde el grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

donde dicho grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en entienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo;

R^9 representa un grupo C_1 - C_6 -alquilo;

R^{10} , R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo; o sus sales.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2 de fórmula general (Ia)



donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo ;

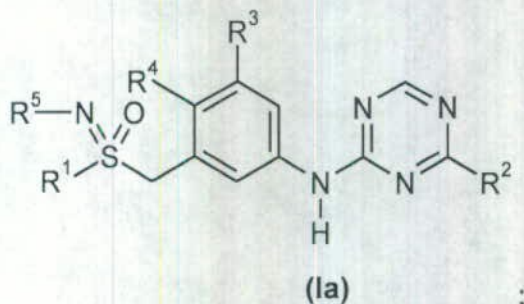
R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$;

R^9 representa un grupo seleccionado entre metilo o etilo; o sus sales.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, 2 o 3 de fórmula general (Ia)



donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo o 4,5-difluoro-2-metoxifenilo;

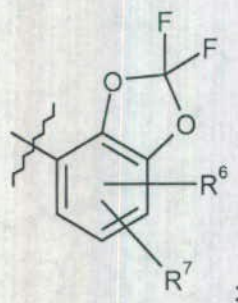
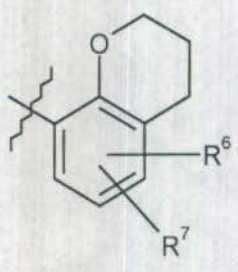
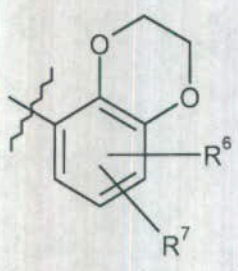
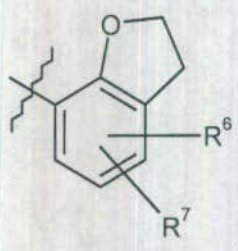
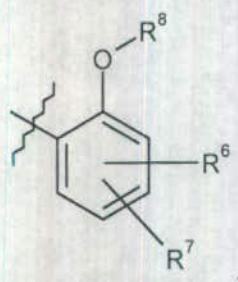
R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, ciclopropilo, tetrahydro-2H-pirano;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ o C_1 - C_6 -alquilo;

R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, donde el grupo está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-pirano, fenilo, piridinilo, tiazolilo, oxazolilo, donde dicho grupo fenilo o piridinilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre un átomo de flúor o cloro, ciano, metilo, o trifluorometilo;

b) un grupo ($^2H_2$)metilo sustituido con un grupo ($^2H_5$)fenilo;

c) un grupo fenilo;

d) un grupo bencilo, donde el anillo fenilo está sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo o trifluorometilo;

e) un grupo piridin-2-ilmetilo, donde la piridina está sustituida con un átomo de flúor;

f) un grupo piridin-3-ilmetilo, donde la piridina está sustituida con un átomo de flúor;

g) un grupo piridin-4-ilmetilo, donde la piridina está sustituida con un átomo de flúor;

h) un grupo tiazolilmetilo;

i) un grupo oxazolilmetilo

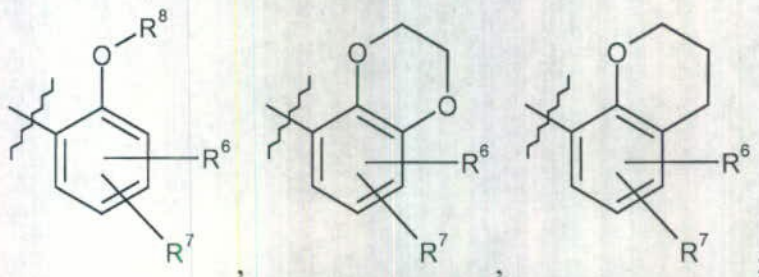
R^9 representa un grupo metilo o etilo;

R^{10} , R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, metilo; o sus sales.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, donde

R^1 representa un grupo metilo o etilo o ciclopropilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo.

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

R^{10} , R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo;

o sus sales.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que se selecciona entre:

(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-{[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden}carbamato de etilo,

(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]-3-metilurea,

1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1,

1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida,

(rac)-[(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-[(3-{[4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]metansulfonamida,
(rac)-[(3-{[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-[(3-{[4-[5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-[metil(oxido)(3-{[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,

[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,

[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,

(rac)-[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfo-nimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 1,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfo-nimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 2,

(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil}fenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[{3-[(4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[(2H5)fenil(2H2)metil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

10

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros,
(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,
[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,
(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

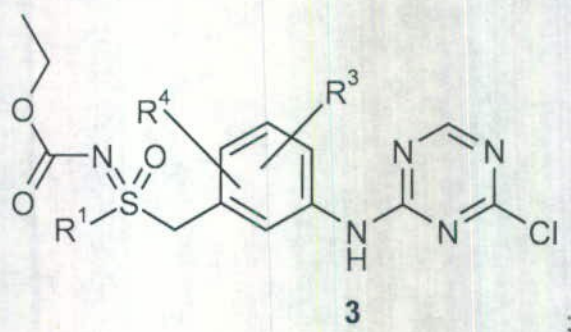
19

(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)benzonitrilo,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,

- (rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
- (rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
- N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
- N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
- (rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol,
- (rac)-[Ciclopropil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
- o sus sales.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

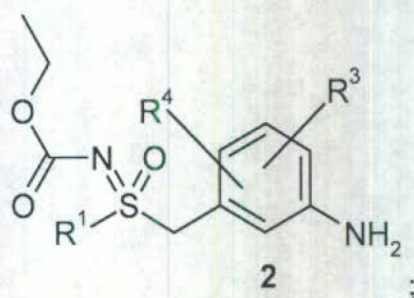
9. Un compuesto de fórmula general (3)



donde

R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

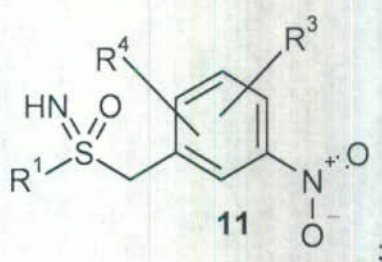
10. Un compuesto de fórmula general (2)



donde

R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

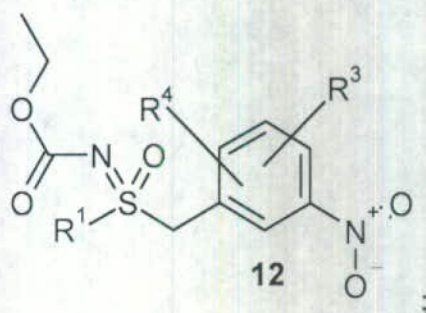
11. Un compuesto de fórmula general (11)



donde

R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

12. Un compuesto de fórmula general (12)



donde

R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

Comparative evaluation of compounds from WO 2008/079933 (Novartis)

Materials and Methods:

The percentage data in the following tests and examples are percentages by weight unless otherwise indicated; parts are parts by weight. Solvent ratios, dilution ratios and concentration data of liquid/liquid solutions are in each case based on volume.

Examples were tested in selected biological assays one or more times. When tested more than once, data are reported as either average values or as median values, wherein

- the average value, also referred to as the arithmetic mean value, represents the sum of the values obtained divided by the number of times tested, and
- the median value represents the middle number of the group of values when ranked in ascending or descending order. If the number of values in the data set is odd, the median is the middle value. If the number of values in the data set is even, the median is the arithmetic mean of the two middle values.

Examples were synthesized one or more times. When synthesized more than once, data from biological assays represent average values or median values calculated utilizing data sets obtained from testing of one or more synthetic batch.

The in vitro pharmacological and physico-chemical properties of the compounds can be determined according to the following assays and methods.

1. CDK9/CycT1 kinase assay:

CDK9/CycT1 -inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the CDK9/CycT1 TR-FRET assay as described in the following paragraphs:

Recombinant full-length His-tagged human CDK9 and CycT1, expressed in insect cells and purified by Ni-NTA affinity chromatography, were purchased from Invitrogen (Cat. No PV4131). As substrate for the kinase reaction biotinylated peptide biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminus in amid form) was used which can be purchased e.g. from the company JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

For the assay 50 nl of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µl of a solution of CDK9/CycT1 in aqueous assay buffer [50 mM Tris/HCl pH 8.0, 10 mM MgCl₂, 1.0 mM dithiothreitol, 0.1 mM sodium ortho-vanadate, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µl of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µl assay volume is 10 µM) and substrate (1.67 µM => final conc. in the 5 µl assay volume is 1 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 25 min at 22°C. The concentration of CDK9/CycT1 was

adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentrations were in the range of 1 $\mu\text{g/mL}$. The reaction was stopped by the addition of 5 μl of a solution of TR-FRET detection reagents (0.2 μM streptavidine-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] and 1 nM anti-RB(pSer807/pSer811)-antibody from BD Pharmingen [# 558389] and 1.2 nM LANCE EU-W1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin-Elmer, product no. AD0077]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 100 mM HEPES/NaOH pH 7.0).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the formation of complex between the phosphorylated biotinylated peptide and the detection reagents. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Eu-chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a HTRF reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Usually the test compounds were tested on the same microtiterplate in 11 different concentrations in the range of 20 μM to 0.1 nM (20 μM , 5.9 μM , 1.7 μM , 0.51 μM , 0.15 μM , 44 nM, 13 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.33 nM and 0.1 nM, the dilution series prepared separately before the assay on the level of the 100fold concentrated solutions in DMSO by serial 1:3.4 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC50 values were calculated by a 4 parameter fit.

2. CDK2/CycE kinase assay:

CDK2/CycE -inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the CDK2/CycE TR-FRET assay as described in the following paragraphs:

Recombinant fusion proteins of GST and human CDK2 and of GST and human CycE, expressed in insect cells (Sf9) and purified by Glutathion-Sepharose affinity chromatography, were purchased from ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). As substrate for the kinase reaction biotinylated peptide biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminus in amid form) was used which can be purchased e.g. from the company JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

For the assay 50 nl of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 μl of a solution of CDK2/CycE in aqueous assay buffer [50 mM Tris/HCl pH 8.0, 10 mM MgCl_2 , 1.0 mM dithiothreitol, 0.1 mM sodium ortho-vanadate, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 μl of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 μM $\Rightarrow$ final conc. in the 5 μl assay volume is 10 μM) and substrate (1.25 μM $\Rightarrow$ final conc. in the 5 μl assay volume is 0.75 μM) in assay buffer and the

resulting mixture was incubated for a reaction time of 25 min at 22°C. The concentration of CDK2/CycE was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentrations were in the range of 130 ng/mL. The reaction was stopped by the addition of 5 µl of a solution of TR-FRET detection reagents (0.2 µM streptavidine-XL665 [Cisbio

5 Bioassays, Codolet, France] and 1 nM anti-RB(pSer807/pSer811)-antibody from BD Pharmingen [#558389] and 1.2 nM LANCE EU-W1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin-Elmer, product no. AD0077]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 100 mM HEPES/NaOH pH 7.0).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the formation of complex between the

10 phosphorylated biotinylated peptide and the detection reagents. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Eu-chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a TR-FRET reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm

15 was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Usually the test compounds were tested on the same microtiterplate in 11 different concentrations in the range of 20 µM to 0.1 nM (20 µM, 5.9 µM, 1.7 µM, 0.51 µM, 0.15 µM, 44 nM, 13 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.33 nM and 0.1 nM, the dilution series prepared separately before the assay on the

20 level of the 100fold concentrated solutions in DMSO by serial 1:3.4 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC50 values were calculated by a 4 parameter fit.

3. Proliferation Assay:

Cultivated tumour cells (NCI-H460, human non-small cell lung carcinoma cells, ATCC HTB-177;

25 DU145, hormone-independent human prostate carcinoma cells, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, human cervical carcinoma cells, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, multidrug-resistant human cervical carcinoma cells, EPO-GmbH, Berlin; HeLa human cervical tumour cells, ATCC CCL-2; Caco-2 human colorectal carcinoma, ATCC HTB-37; B16F10 mouse melanoma cells, ATCC CRL-6475) were plated at a density of 5000 cells/well (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 cells/well (NCI-H460, HeLa-MaTu,

30 HeLa), 1500 cells/well (Caco-2), or 1000 cells/well (B16F10) in a 96-well multititer plate in 200 µL of their respective growth medium supplemented 10% fetal calf serum. After 24 hours, the cells of one plate (zero-point plate) were stained with crystal violet (see below), while the medium of the other plates was replaced by fresh culture medium (200 µL), to which the test substances were added in various concentrations (0 µM, as well as in the range of 0.001-10 µM; the final concentration of the solvent

35 dimethyl sulfoxide was 0.5%). The cells were incubated for 4 days in the presence of test substances. Cell proliferation was determined by staining the cells with crystal violet: the cells were fixed by adding 20 µL/measuring point of an 11% glutaric aldehyde solution for 15 minutes at room temperature. After

three washing cycles of the fixed cells with water, the plates were dried at room temperature. The cells were stained by adding 100 μ L/measuring point of a 0.1% crystal violet solution (pH 3.0). After three washing cycles of the stained cells with water, the plates were dried at room temperature. The dye was dissolved by adding 100 μ L/measuring point of a 10% acetic acid solution. The absorbance was determined by photometry at a wavelength of 595 nm. The change of cell number, in percent, was calculated by normalization of the measured values to the absorbance values of the zero-point plate (=0%) and the absorbance of the untreated (0 μ M) cells (=100%). The IC₅₀ values were determined by means of a 4 parameter fit.

4. Equilibrium Shake Flask Solubility Assay:

The thermodynamic solubility of compounds in water was determined by an equilibrium shake flask method (see for example: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). A saturated solution of the drug was prepared and the solution was mixed for 24 h to ensure that equilibrium was reached. The solution was centrifuged to remove the insoluble fraction and the concentration of the compound in solution was determined using a standard calibration curve.

To prepare the sample, 2 mg solid compound was weighed in a 4 mL glass vial. 1 mL phosphate buffer pH 6.5 was added. The suspension was stirred for 24 hrs at room temperature. The solution was centrifuged afterwards. To prepare the sample for the standard calibration, 2 mg solid sample was dissolved in 30 mL acetonitrile. After sonification the solution was diluted with water to 50 mL. Sample and standards were quantified by HPLC with UV-detection. For each sample two injection volumes (5 and 50 μ L) in triplicates were made. Three injection volumes (5 μ L, 10 μ L and 20 μ L) were made for the standard.

Chromatographic conditions:

HPLC column: Xterra MS C18 2.5 μ m 4.6 x 30 mm

Injection volume: Sample: 3x5 μ L and 3x50 μ L
Standard: 5 μ L, 10 μ L, 20 μ L

Flow: 1.5mL/min

Mobile phase: acidic gradient:

A: Water / 0.01% TFA

B: Acetonitrile / 0.01% TFA

0 min $\rightarrow$ 95%A 5%B

0-3 min $\rightarrow$ 35%A 65%B, linear gradient

3-5 min $\rightarrow$ 35%A 65%B, isocratic

5-6 min $\rightarrow$ 95%A 5%B, isocratic

UV detector: wavelength near the absorption maximum (between 200 and 400nm)

The areas of sample- and standard injections as well as the calculation of the solubility value (in mg/l) were determined by using HPLC software (Waters Empower 2 FR).

Preparative Examples

Preparation of compounds:

Abbreviations used in the description of the chemistry and in the Examples that follow are:

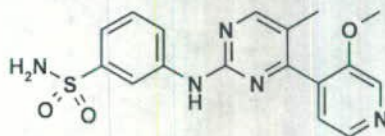
CDCl₃ (deuterated chloroform); cHex (cyclohexane); DCM (dichloromethane); DIPEA (di-isopropylethylamine); DME (1,2-dimethoxyethane), DMF (dimethylformamide); DMSO (dimethyl sulfoxide); eq (equivalent); ES (electrospray); EtOAc (ethyl acetate); EtOH (ethanol); iPrOH (isopropanol); mCPBA (meta-chloroperoxybenzoic acid), MeOH (methanol); MS (mass spectrometry); NBS (N-bromosuccinimide), NMR (nuclear magnetic resonance); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro palladium(II) complex with dichloromethane); iPrOH (isopropanol); RT (room temperature); sat. aq. (saturated aqueous); SiO₂ (silica gel); TFA (trifluoroacetic acid); TFAA (trifluoroacetic anhydride), THF (tetrahydrofuran).

The IUPAC names of the examples were generated using the program 'ACD/Name batch version 12.01 from ACD LABS.

The experimental section of WO 2008/079933 is generally very short: The application contains 160 examples but the corresponding explicit synthesis protocols are disclosed for 3 examples only (examples 1, 2 and 3). The syntheses of compounds 47 and 99-104, featuring a methoxy group attached to the pyridyl group were achieved relying on the state of the art. However, the synthesis of example 153 is not obvious from WO 2008/079933 to a person skilled in the art: Said protocols (see e.g. example 1) teach the introduction of a substituted amino side chain as present in example 153 in the activated pyrid-2-yl position but not in the non-activated pyrid-3-yl position as in example 153. Suitable commercial pyridine building blocks, like boronic acid derivatives that already contain the desired side chain of example 153 in 3-position or suitable precursors are not available. Therefore, example 153 was not synthesized.

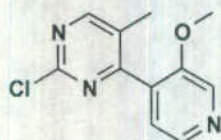
Example 47 of WO 2008/079933 (= C47)

3-[[4-(3-methoxypyridin-4-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl]amino]benzenesulfonamide



Preparation of Intermediate 47.1:

2-chloro-4-(3-methoxypyridin-4-yl)-5-methylpyrimidine



Under an atmosphere of argon, a mixture of 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine (508 mg; 3.12 mmol, Aldrich Chemical Company Inc.), (3-methoxypyridin-4-yl)boronic acid (477 mg; 3.12 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (254 mg; 0.31 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) in a 2M solution of potassium carbonate (4.7 mL) and 2,2-dimethoxypropane (13.4 mL) was stirred for 2 hours at 90 °C. After cooling, the batch was diluted with ethyl acetate and washed with diluted aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue purified by column chromatography (DCM / acetone 5% to 40%) to give the desired product (230 mg; 0.98 mmol).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8.51 (1H), 8.45 (1H), 8.41 (1H), 7.24 (1H), 3.92 (3H), 2.15 (3H).

Preparation of end product:

A mixture of 2-chloro-4-(3-methoxypyridin-4-yl)-5-methylpyrimidine (125 mg; 0.53 mmol), 3-aminobenzenesulfonamide (148 mg; 0.86 mmol) and pyridine 4-methylbenzenesulfonate (170 mg; 0.66 mmol) in acetonitrile (5.0 mL) was stirred under argon for 22 hours at 110°C. After cooling the batch concentrated and the residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (1 mg; 0.003 mmol).

Preparative HPLC:

<i>System:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Column:</i>	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
<i>Flow:</i>	50 mL/min
<i>Temperature:</i>	RT
<i>Solution:</i>	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO or DMF
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 mL
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160–1000 m/z

Analytical HPLC:

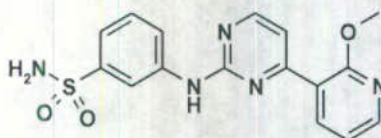
System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD		
Column:	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm		
Solvent:	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH		
	B = MeCN		
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B		
Flow:	0.8 mL/min		
Temperature:	60°C		
Injektion:	2.0 µl		
Detection:	DAD scan range 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z		
	ELSD		
	Retention time in min	purity in %	MS (ESIpos) m/z
	0.75	100	372

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ = 9.96 (1H), 8.55 (1H), 8.46 (1H), 8.35 (1H), 8.30 (1H), 7.90 (1H), 7.43 (1H), 7.36 (2H), 7.27 (2H), 3.91 (3H), 1.98 (3H) (data obtained from different batch).

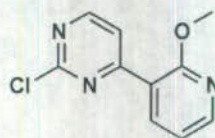
5

Example 99 of WO 2008/079933 (= C99)

3-{[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide

10 Preparation of Intermediate 99.1:

2-chloro-4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidine



Under an atmosphere of argon, a mixture of 2,4-dichloropyrimidine (4.00 g; 26.85 mmol, Aldrich Chemical Company Inc.), (2-methoxypyridin-3-yl)boronic acid (4.11 g; 26.85 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (2.19 g; 2.69 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) in a 2M solution of potassium carbonate (40 mL) and 1,2-dimethoxyethane (115 mL) was stirred for 35 minutes at 90 °C. After cooling, the batch was diluted with ethyl acetate and washed with diluted aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue purified by column chromatography (DCM / acetone 5% to 40%) to give the desired product (4.89 g; 22.07 mmol).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8.63 (1H), 8.57 (1H), 8.31 (1H), 8.11 (1H), 7.08 (1H), 4.09 (3H).

Preparation of end product:

A mixture of 2-chloro-4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidine (180 mg; 0.81 mmol), 3-aminobenzenesulfonamide (227 mg; 1.32 mmol) and 4-methylbenzenesulfonic acid mono hydrate (193 mg; 1.01 mmol) in acetonitrile (8.0 mL) was stirred under argon for 18 hours at 110°C. After cooling a solid precipitated that was separated by filtration. The filtrate was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (9 mg; 0.02 mmol).

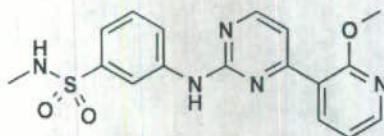
Preparative HPLC:

<i>System:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Column:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
<i>Flow:</i>	50 mL/min
<i>Temperature:</i>	RT
<i>Solution:</i>	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO or DMF
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 mL
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160–1000 m/z

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 300K) δ = 10.02 (1H), 8.59 (2H), 8.54 (1H), 8.34 (1H), 7.85 (1H), 7.57 (1H), 7.47 (1H), 7.42 (1H), 7.29 (2H), 7.19 (1H), 4.01 (3H).

Example 100 of WO 2008/079933 (= C100)

3-[[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]-N-methylbenzenesulfonamide



A mixture of 2-chloro-4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidine (50 mg; 0.23 mmol), 3-amino-N-methylbenzenesulfonamide (71 mg; 0.36 mmol) and pyridine 4-methylbenzenesulfonate (71 mg; 0.28 mmol) in acetonitrile (2.2 mL) was stirred under argon for 8 hours at 100°C. After cooling solid sodium carbonate (200 mg) were added and the mixture was filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography (hexane / ethyl acetate 15% to 100%) to give the desired product that still contained impurities. Final purification using preparative HPLC then gave the desired product (6 mg; 0.01 mmol).

Preparative HPLC:

<i>System:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Column:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
<i>Flow:</i>	50 mL/min
<i>Temperature:</i>	RT
<i>Solution:</i>	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO or DMF
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 mL
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

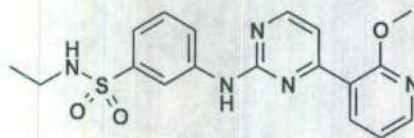
Analytical HPLC:

<i>System:</i>	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD		
<i>Column:</i>	Acquity BEH C18 1.7 50x2.1mm		
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH		
	B = MeCN		
<i>Gradient:</i>	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B		
<i>Flow:</i>	0.8 mL/min		
<i>Temperature:</i>	60°C		
<i>Injektion:</i>	2.0 µl		
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z		
	ELSD		
	Retention time in min	purity in %	MS (ESIpos) m/z
	1.10	99	372

5

Example 101 of WO 2008/079933 (= C101)

N-ethyl-3-{{4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl}amino}benzenesulfonamide



- 10 A mixture of 2-chloro-4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidine (50 mg; 0.23 mmol), 3-amino-N-ethylbenzenesulfonamide (72 mg; 0.36 mmol) and pyridine 4-methylbenzenesulfonate (71 mg; 0.28 mmol) in acetonitrile (2.2 mL) was stirred under argon for 6 hours at 100°C. After cooling the batch was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (12 mg; 0.03 mmol).

15

31

Preparative HPLC:

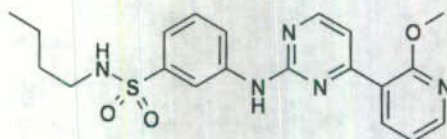
<i>System:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Column:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
<i>Flow:</i>	50 mL/min
<i>Temperature:</i>	RT
<i>Solution:</i>	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO or DMF
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 mL
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160–1000 m/z

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8.60 (1H), 8.57 (1H), 8.50 (1H), 8.29 (1H), 7.68 (1H), 7.65 (1H), 7.51 (1H), 7.47 (1H), 7.31 (1H), 7.12 (1H), 4.26 (1H), 4.08 (3H), 3.06 (2H), 1.11 (3H).

5

Example 102 of WO 2008/079933 (= C102)

N-butyl-3-[[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide



10

A mixture of 2-chloro-4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidine (50 mg; 0.23 mmol), 3-amino-N-butylbenzenesulfonamide (92 mg; 0.36 mmol) and pyridine 4-methylbenzenesulfonate (71 mg; 0.28 mmol) in acetonitrile (2.2 mL) was stirred under argon for 6 hours at 100°C. After cooling the batch was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (18 mg; 0.04 mmol).

15

Preparative HPLC:

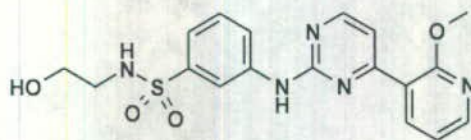
<i>System:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Column:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
<i>Flow:</i>	50 mL/min
<i>Temperature:</i>	RT
<i>Solution:</i>	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO or DMF
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 mL
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160–1000 m/z

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8.59 (1H), 8.57 (1H), 8.50 (1H), 8.29 (1H), 7.68 (1H), 7.65 (1H), 7.51 (1H), 7.46 (1H), 7.34 (1H), 7.12 (1H), 4.31 (1H), 4.08 (3H), 2.99 (2H), 1.44 (2H), 1.28 (2H), 0.84 (3H).

5

Example 103 of WO 2008/079933 (= C103)

N-(2-hydroxyethyl)-3-{{4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl}amino}benzenesulfonamide



10

A mixture of 2-chloro-4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidine (50 mg; 0.23 mmol), 3-amino-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide (78 mg; 0.36 mmol) and pyridine 4-methylbenzenesulfonate (71 mg; 0.28 mmol) in acetonitrile (2.2 mL) was stirred under argon for 6 hours at 100°C. After cooling the batch was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (18 mg; 0.04 mmol).

15

Preparative HPLC:

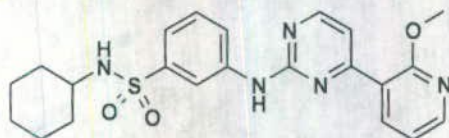
<i>System:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Column:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
<i>Flow:</i>	50 mL/min
<i>Temperature:</i>	RT
<i>Solution:</i>	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO or DMF
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 mL
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210-400 nm MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8.61 (1H), 8.55 (1H), 8.49 (1H), 8.29 (1H), 7.63 (1H), 7.53 (1H), 7.47 (1H), 7.33 (1H), 7.12 (1H), 4.90 (1H), 4.08 (3H), 3.66 (2H), 3.17 (2H), 1.93 (1H).

20

Example 104 of WO 2008/079933 (= C104)

N-cyclohexyl-3-[[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzenesulfonamide



A mixture of 2-chloro-4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidine (50 mg; 0.23 mmol), 3-amino-N-cyclohexylbenzenesulfonamide (92 mg; 0.36 mmol) and pyridine 4-methylbenzenesulfonate (71 mg; 0.28 mmol) in acetonitrile (2.2 mL) was stirred under argon for 6 hours at 100°C. After cooling the batch was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (15 mg; 0.03 mmol).

Preparative HPLC:

<i>System:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Column:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH
	B = MeCN
<i>Gradient:</i>	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
<i>Flow:</i>	50 mL/min
<i>Temperature:</i>	RT
<i>Solution:</i>	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO or DMF
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 mL
<i>Detection:</i>	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI ⁺ , ESI ⁻ , scan range 160–1000 m/z

¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8.57 (2H), 8.50 (1H), 8.29 (1H), 7.69 (1H), 7.64 (1H), 7.52 (1H), 7.45 (1H), 7.30 (1H), 7.12 (1H), 4.29 (1H), 4.08 (3H), 3.20 (1H), 1.79 (2H), 1.61 (2H), 1.49 (1H), 1.15 (5H),

I. Overview on compounds tested

The following Table 1a provides an overview on the comparative examples from WO 2008/079933 (C47, C99, C100 to C104) and Table 1b on some structurally related compounds according to the present application.

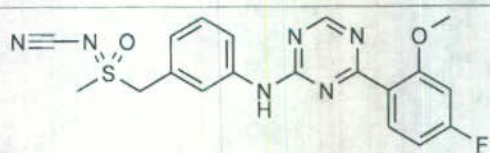
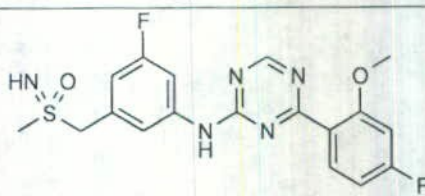
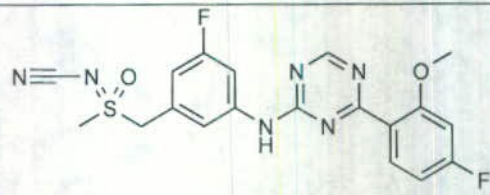
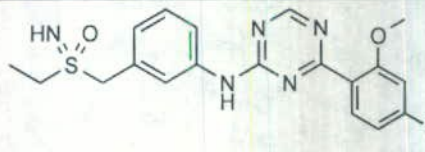
Table 1a: Compounds of WO 2008/079933

Compound No.	Structure	Nomenclature
C47		3-{{[4-(3-methoxypyridin-4-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide
C99		3-{{[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide
C100		3-{{[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-methylbenzenesulfonamide
C101		N-ethyl-3-{{[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide
C102		N-butyl-3-{{[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide
C103		N-(2-hydroxyethyl)-3-{{[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide
C104		N-cyclohexyl-3-{{[4-(2-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzenesulfonamide

Table 1b: Compounds of the present application

Compound No.	Structure	Nomenclature
1		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-sulfanylidene]carbamate
2		(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
3		(-)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
4		(+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
10		(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
15		(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea
22		4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
44		(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]methanesulfonamide

36

Compound No.	Structure	Nomenclature
50		[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2
52		(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonyl)amino]methyl}phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
70		(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-λ6-sulfanylidene]cyanamide
108		(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonyl)amino]methyl}phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

II. Results

A. Selectivity

The following Table 2a shows the inhibition of CDK9 and CDK2 of the comparative examples from WO 2008/079933 (C47, C99, C100 to C104) and Table 2b of some structurally related compounds according to the present application.

The IC_{50} (inhibitory concentration at 50% of maximal effect) values are indicated in nM or μM , "n.t." means that the compounds have not been tested in this assay.

①: Compound Number

②: IC_{50} (CDK9; CDK9/CycT1 kinase assay as described under Method 1. of Materials and Methods)

③: IC_{50} (CDK2; CDK2/CycE kinase assay as described under Method 2. of Materials and Methods)

④: Ratio IC_{50} (CDK2) / IC_{50} (CDK9)

Table 2a: Selectivity of compounds of WO 2008/079933

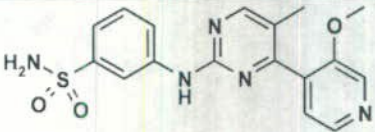
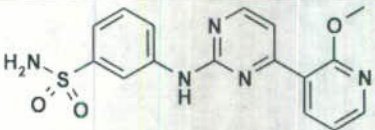
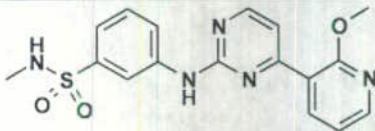
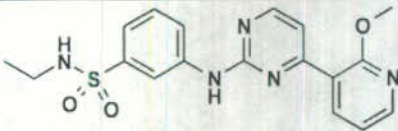
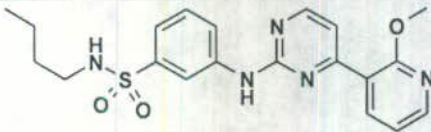
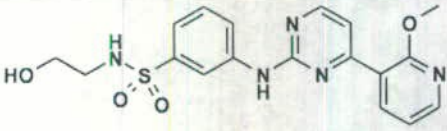
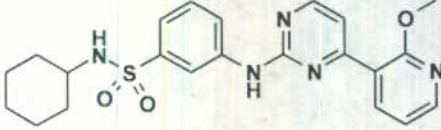
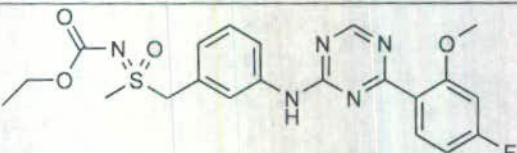
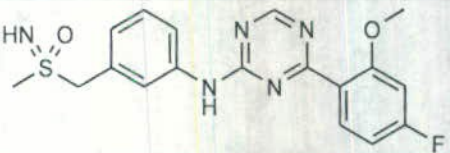
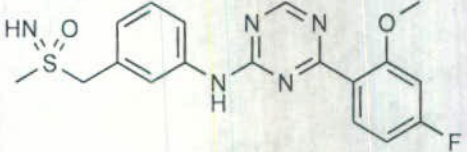
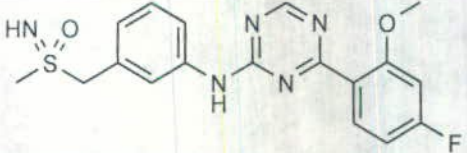
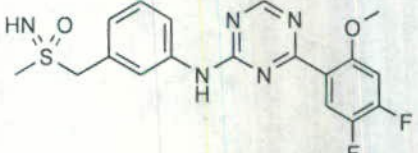
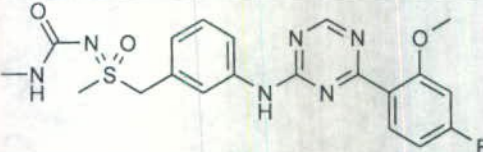
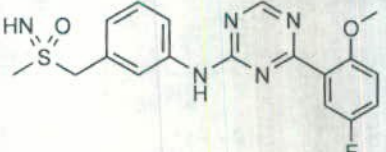
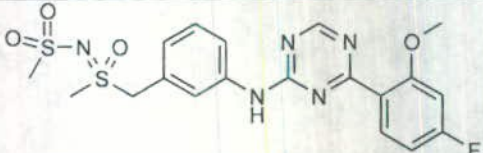
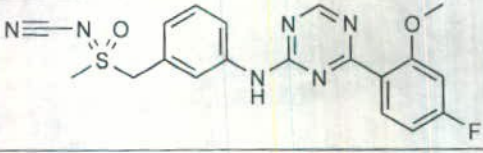
①	Structure	②	③	④
C47		170 nM	1200 nM	6.7
C99		61 nM	610 nM	9.9
C100		200 nM	650 nM	3.2
C101		360 nM	920 nM	2.6
C102		230 nM	190 nM	0.8
C103		310 nM	760 nM	2.5
C104		550 nM	350 nM	0.6

Table 2b: Selectivity of compounds of the present application

①	Structure	②	③	④
1		16 nM	2200 nM	137.5
2		25 nM	2100 nM	84
3		16 nM	1700 nM	106.3
4		13 nM	1300 nM	100
10		28 nM	1300 nM	46.4
15		7 nM	930 nM	132.8
22		91 nM	2800 nM	30.7
44		20 nM	1800 nM	90
50		7 nM	430 nM	61.4

①	Structure	②	③	④
52		17 nM	1000 nM	58.8
70		6 nM	180 nM	30
108		8 nM	1000 nM	125

Conclusion A:

The compounds according to WO2008/079933 do have a very low selectivity against CDK2. The most selective compound is compound C99 with a CDK2/CDK9-ratio of 9.9. The other comparative compounds tested were even much less selective than compound C99.

The compounds according to the present application do have a high selectivity against CDK2. The least selective compound is compound 45 of the present application with a CDK2/CDK9-ratio of 11. The other compounds of the present application are even much more selective than compound 45.

B. Inhibition of proliferation

The following Table 3a shows the inhibition of the proliferation of HeLa cells by the comparative examples from WO 2008/079933 (C47, C99, C100 to C104) and Table 3b by some structurally related compounds according to the present application.

- 5 Determination as described above (Method 3. of Materials and Methods section). All IC_{50} (inhibitory concentration at 50% of maximal effect) values are indicated in nM.

①: Compound Number

②: Inhibition of HeLa cell proliferation (IC_{50})

10

Table 3a: Inhibition of proliferation by compounds of WO 2008/079933

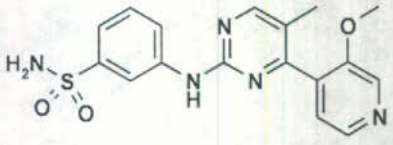
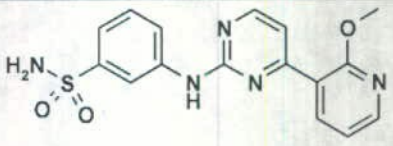
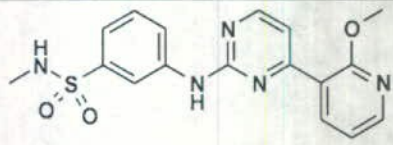
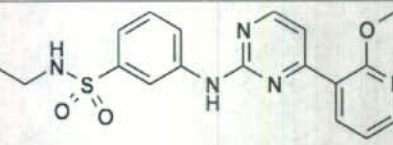
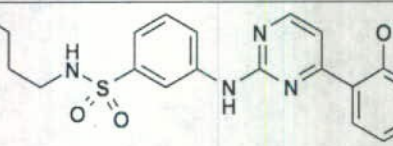
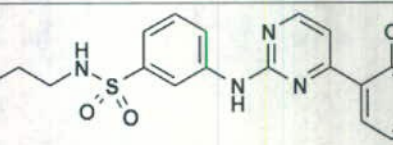
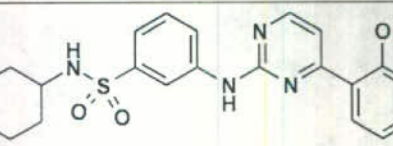
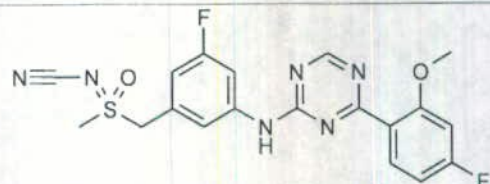
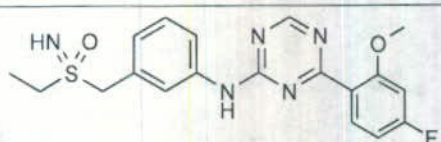
①	Structure	②
C47		8900
C99		3110
C100		4120
C101		9120
C102		10000
C103		6390
C104		10000

Table 3b: Inhibition of proliferation by compounds of the present application

①	Structure	②
1		1000
2		1100
3		1100
4		970
10		1100
15		390
22		n.t.
44		1000
50		260
52		410

70		150
108		1000

Conclusion B:

The compounds according to WO2008/079933 do have a very weak antiproliferative activity in HeLa cells. The most active compound is compound C99 with an IC_{50} value of 3100 nm. The other comparative compounds tested were even much less active than compound C99.

The compounds according to the present application do have a potent antiproliferative activity. The least active compound is compound 66 of the present application with a antiproliferative activity of 1700 nm. The other compounds of the present application are even much more active than compound 66.

C. Thermodynamic solubility

The following Table 4a shows the thermodynamic solubility of the comparative examples from WO 2008/079933 (C47, C99, C100 to C104) and Table 3b of some structurally related compounds according to the present application (determination by the equilibrium shake flask method described under Method 4. of Materials and Methods)

- ①: Compound Number
- ②: Solubility in mg/l.

Table 4a: Thermodynamic solubility of compounds of WO 2008/079933

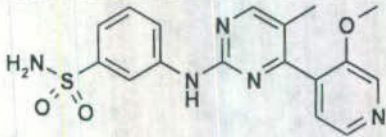
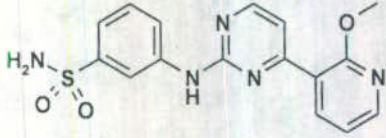
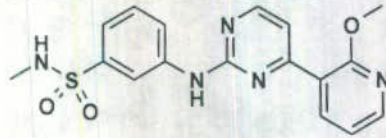
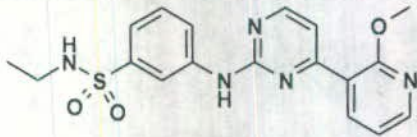
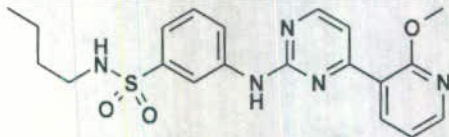
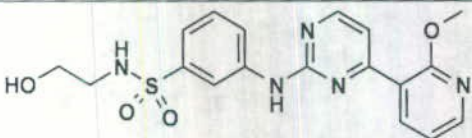
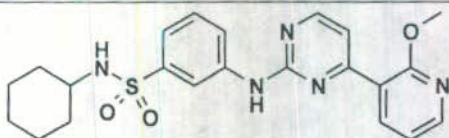
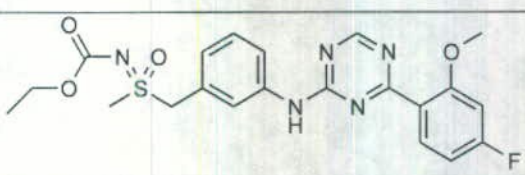
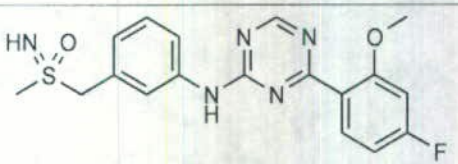
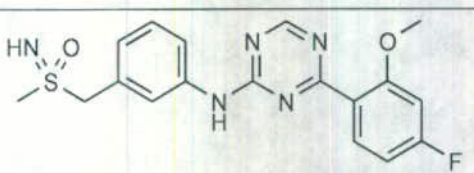
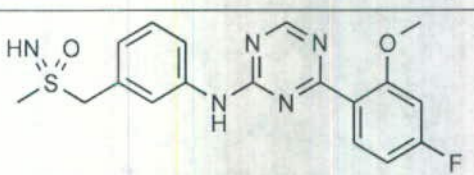
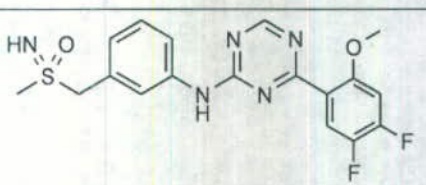
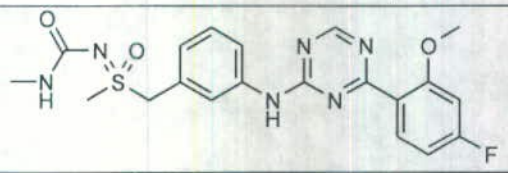
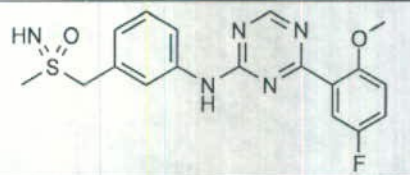
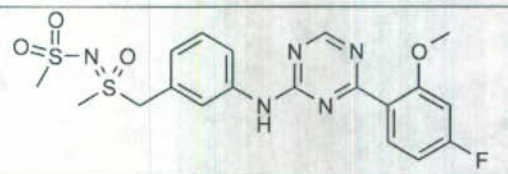
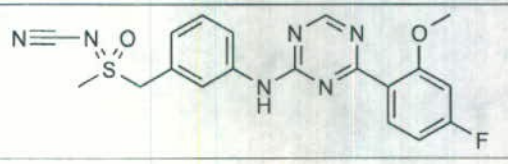
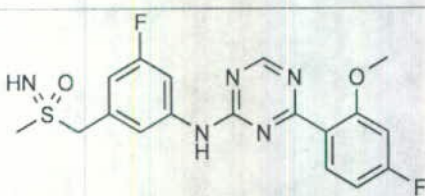
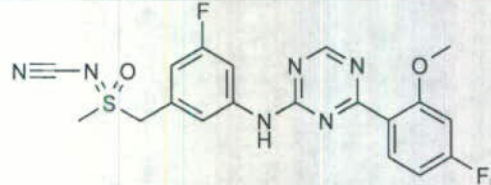
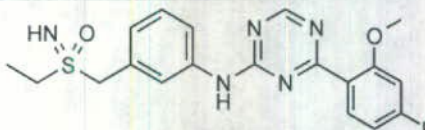
①	Structure	②
C47		n.t.
C99		4.2
C100		n.t.
C101		0.6
C102		0.2
C103		3.3
C104		0.3

Table 3b: Thermodynamic solubility of compounds of the present application

①	Structure	②
1		n.t.
2		n.t.
3		601
4		479
10		130
15		n.t.
22		787
44		n.t.
50		126

48

①	Structure	②
52		n.t.
70		n.t.
108		n.t.

Conclusion C:

The compounds according to WO2008/079933 do have a very low aqueous solubility. The most soluble compound is compound C99 with a solubility of 4.2 mg/l.

- 5 The other comparative compounds tested were even much less soluble than compound C99.

The compounds according to the present application do have moderate to high aqueous solubilities. The least soluble compound is compound 49 of the present application with a solubility of 88 mg/l. The other compounds of the present application are even much more soluble than compound 49.

10

Low solubilities of kinase inhibitors often lead to various problems in the clinic (see for example a) J. D. Oslob, S. A. Heumann, C. H. Yu, D. A. Allen, S. Baskaran, M. Bui, E. Delarosa, A. D. Fung, A. Hashash, J. Hau, S. Ivy, J. W. Jacobs, W. Lew, J. Maung, R. S. McDowell, S. Ritchie, M. J. Romanowski, J. A. Silverman, W. Yang, M. Zhong, T. Fuchs-Knotts, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 1409–1412; b)

15

M. Ishikawa, Y. Hashimoto, J. Med. Chem. 2011, 54, 1539–1554.) Due to the low potencies of the cpds a high therapeutic dose is to be expected, that would require high aqueous solubilities for sufficient exposure after oral administration or iv injection.

20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

46



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 121008

Bogotá D.C., Noviembre 12 de 2014 - 16:40:31

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	118191	06/11/2014		546.000.00
RECIBO DE CA	999999999	119610	10/11/2014		6.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
			\$31.000.00
			=====

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-275593- -00005-0000

Fecha: 2014-11-19 17:35:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 47

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 12 de 2014 - 16:40:32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

47



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 115108

Bogotá D.C., Octubre 28 de 2014 - 16:25:10

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	107739	09/10/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	111718	21/10/2014		248.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
			\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-275593-00005-0000

Fecha: 2014-11-19 17:35:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 47

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 28 de 2014 - 16:25:11