

38



Organización
Digitalizada

OF
812

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-135758

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE N'-(FENIL)-N-MORFOLIN-4-IL-PIRIDIN-2-IL)-
PIRIMIDINA-2, 4-DIAMINA COMO INHIBIDORES DEL EPHB4 QUINASA PARA
EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES PROLIFERATIVAS

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 25 de Noviembre de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-135758- -00000-0000

Fecha: 2009-11-27 16:35:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000195

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

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 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Bernard Christophe BARLAAM

2) Richard DUCRAY

Dirección: 1) AstraZeneca Pharma, Z.I. la Pompelle, BP1050 Chemin de Vrilly,
F-51689 Reims Cedex 2 (FR).

Nacionalidad o Domicilio: Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050295

Fecha Abril 25, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/132505

Fecha Noviembre 6, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE N'-(FENIL)-N-MORFOLIN-4-IL-PIRIDIN-2-IL)-PIRIMIDINA-2, 4-DIAMINA COMO INHIBIDORES DEL EPHB4 QUINASA PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES PROLIFERATIVAS

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, C07D 403/12, A61K 31/506, A61P 35/00,

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

EP

(32) Fecha

Abril 27, 2007

Abril 27, 2007

(31) Número de Solicitud

07301001.9

07301002.7

9

Comprobante de pago No. 09-87,680

Fecha Noviembre 23 de 2009

10

ANEXOS

x

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

x

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. 07-024.694

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

J. Ian Raisbeck

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 87,680
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-135758- -00000-0000

Fecha: 2009-11-27 16:35:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130533616	23/11/2009	4,446,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".


Firma: Anne-Marie Bonde
Jorge E. Sierra Jr.
Notario Público en Argentina

Apostilla adjunta:

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

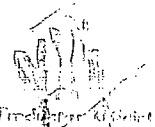
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


TITULAR
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zeyde Chabí
Sofía Jéss
Alexander Ang del
Camilo A. Rodríguez
Lina M. S. S. S.
Catalina Barba
Oficina
Guillermo Chabí
García del
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de B. S. S.

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. 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.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseño Industrial, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, 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:

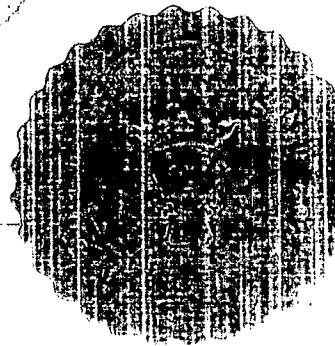
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
- hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

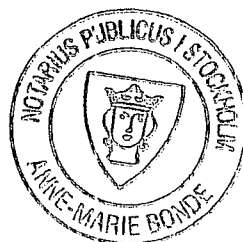
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory

9

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTÄLJE, SWEDEN

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (Ilegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

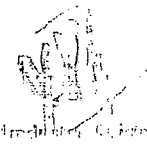
es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.
(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.


JORGIE E. BERRA CAYAS
Licencia 276-102-0-011-00

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licenciado Nº 6 - 1970 (Módulo)

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Público
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 - M.J.

13

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

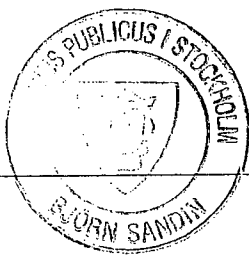
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

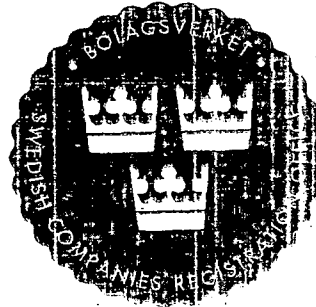
9. Seal/stamp:

10. Signature:



Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

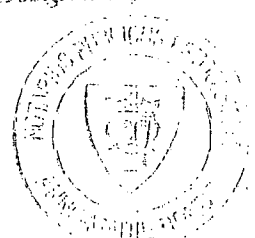

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



KS

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:

Handwritten signature



16

11426

The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that

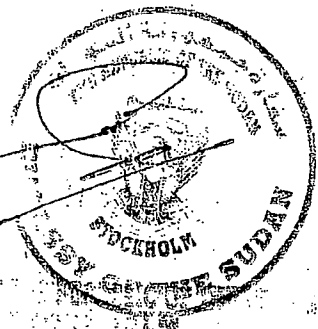
Mr. *Amir - Karim Jinn*

Swedish Companies Registration
Office, *Sundsvall*

has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

Fee Stockholm this *18th* day of *August*
2007 PAID

Agnes Kiderlin



SIGNATURE OF *Agnes Kiderlin*
AND STAMP OF: *SCMFA*
SIGNATURE: *Mohamed Hussein*
DATE: *20-08-07*



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 November 2008 (06.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/132505 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/050295

(22) International Filing Date: 25 April 2008 (25.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07301001.9 27 April 2007 (27.04.2007) EP
07301002.7 27 April 2007 (27.04.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARLAAM,
Bernard, Christophe [FR/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I.
la Pompelle, BP1050 Chemin de Vrilly, F-51689 Reims
Cedex 2 (FR). DUCRAY, Richard [FR/FR]; AstraZeneca
Pharma, Z.I. la Pompelle, BP1050 Chemin de Vrilly,
F-51689 Reims Cedex 2 (FR).

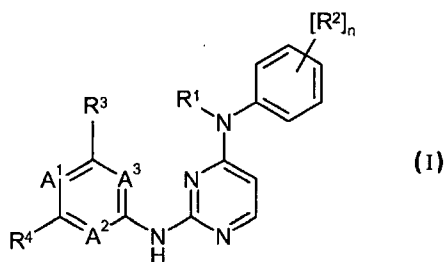
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: N¹ - (PHENYL) -N- (MORPHOLIN-4-YL-PYRIDIN-2-YL) -PYRIMIDINE-2, 4-DIAMINE DERIVATIVES AS
EPHB4 KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE CONDITIONS



(57) Abstract: The invention concerns pyrimidine compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof where A¹, A², A³, R¹, R², R³, and R⁴ are as defined in the description. The present invention also relates to processes for the preparation of such compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use as an antiproliferative agent in the prevention or treatment of tumours or other proliferative conditions which are sensitive to the inhibition of EphB4 kinases.

WO 2008/132505 A1

**N'-(PHENYL)-N-(MORPHOLIN-4-YL-PYRIDIN-2-YL)-PYRIMIDINE-2, 4-DIAMINE
DERIVATIVES AS EPHB4 KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT
OF PROLIFERATIVE CONDITIONS**

The present invention relates to novel pyrimidine derivatives, to pharmaceutical compositions containing these derivatives and to their use in therapy, in particular in the prevention and treatment of cancer, in a warm blooded animal such as man.

Many of the current treatment regimes for cell proliferation diseases such as psoriasis and cancer utilise compounds which inhibit DNA synthesis. Such compounds are generally toxic to all cells, but their toxic effects on rapidly dividing cells, such as tumour cells, can be beneficial.

In recent years it has been discovered that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene *i.e.* a gene which, on activation, leads to the formation of malignant tumour cells (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Several such oncogenes give rise to the production of peptides which are receptors for growth factors. Activation of the growth factor receptor results in an increase in cell proliferation. It is known, for example, that several oncogenes encode tyrosine kinase enzymes and that certain growth factor receptors are also tyrosine kinase enzymes (Yarden *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13).

Receptor tyrosine kinases play an important role in the transmission of biochemical signals, which initiate a variety of cell responses - including cell proliferation, survival and migration. They are large enzymes which span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors, such as epidermal growth factor (EGF), and an intracellular portion which functions as a kinase to phosphorylate tyrosine amino acids in proteins and thereby influence cell proliferation. A large number of receptor tyrosine kinases are known (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60 43-73) and are classified on the basis of the family of growth factors that bind to the extracellular domain. This classification includes Class I receptor tyrosine kinases comprising the EGF family of receptor tyrosine kinases such as the EGF, TGF α , Neu and erbB receptors, Class II receptor tyrosine kinases comprising the insulin family of receptor tyrosine kinases such as the insulin and IGF1 receptors and insulin-related receptor (IRR), and Class III receptor tyrosine kinases comprising the platelet-derived

(9)

growth factor (PDGF) family of receptor tyrosine kinases such as the PDGF α , PDGF β and colony-stimulating factor 1 (CSF1) receptors.

The Eph family is the largest known family of receptor tyrosine kinases, with 14 receptors and 8 cognate ephrin ligands identified in mammals (reviewed in Kullander and Klein, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2002, 3, 475-486). The receptor family is further sub-divided into two sub-families defined largely by homology of extracellular domains and affinity towards a particular ligand type. In general, all Eph receptors contain an intracellular tyrosine kinase domain and an extracellular Ig-like domain with a cysteine-rich region with 19 conserved cysteines and two fibronectin type III domains. The A-class of Eph receptors consists of 8 receptors termed EphA1-8, which generally bind to their cognate ephrinA class of ligands termed ephrinA1-5. The B-class consists of 6 receptors termed EphB1-6, which bind to their cognate ephrinB ligands termed ephrinB1-3. Eph receptor ligands are unusual and differ to most other receptor tyrosine kinase ligands in that they are also tethered to cells, via a glycosylphosphatidylinositol linker in ephrinA ligands or an integral transmembrane region in ephrinB ligands. The binding of ephrin ligand to the Eph receptor induces a conformational change within the Eph intracellular domain that enables phosphorylation of tyrosine residues within an auto-inhibitory juxtamembrane region, which relieves this inhibition of catalytic site and enables additional phosphorylation to stabilise the active conformation and generate more docking sites for downstream signalling effectors.

Furthermore, evidence indicates that Eph/ephrin signalling can regulate other cell responses, such as proliferation and survival.

There is growing evidence that Eph receptor signalling may contribute to tumourigenesis in a wide variety of human cancers, either on tumour cells directly or indirectly via modulation of vascularisation. For instance, many Eph receptors are over-expressed in various tumour types (Reviewed in Surawska *et al.*, Cytokine & Growth Factor Reviews, 2004, 15, 419-433, Nakamoto and Bergemann, Microscopy Res and Technique, 2002, 59, 58-67). The expression of EphB receptors, including EphB4, is up-regulated in tumours such as neuroblastomas, leukemias, breast, liver, lung and colon. Furthermore, various *in vitro* and *in vivo* studies particularly relating to EphB4 have indicated that over-expression of Eph receptors on cancer cells is able to

confer tumourigenic phenotypes such as proliferation and invasion, consistent with the speculated role in oncogenesis.

For instance, inhibition of EphB4 expression using interfering-RNA or antisense oligodeoxynucleotides inhibited proliferation, survival and invasion of PC3 prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* xenograft model (Xia *et al.*, Cancer Res., 2005, 65, 4623-4632).

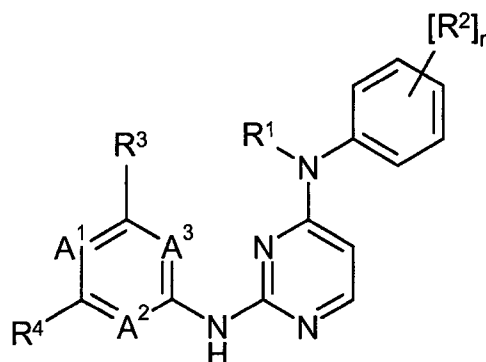
In addition to compelling role of Eph receptors on tumour cells, there is good evidence that EphB4 may contribute to tumour vascularisation (Reviewed in Brantley-Sieders *et al.*, Current Pharmaceutical Design, 2004, 10, 3431-3442, Cheng *et al.*, Cytokine and Growth Factor Reviews, 2002, 13, 75-85). Members of Eph family including EphB4 are expressed on endothelial cells. Transgenic studies have shown that disruption of EphB4 (Gerety *et al.*, Molecular Cell, 1999, 4, 403-414) or its ligand ephrinB2 (Wang *et al.*, Cell, 1998, 93, 741-753) causes embryonic lethality associated with vascular modelling defects consistent with a critical role in vessel development. EphB4 activation stimulates endothelial cell proliferation and migration *in vitro* (Steinle *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277, 43830-43835).

Moreover, inhibition of EphB4 signalling using soluble extracellular-domains of EphB4 have been shown to inhibit tumour growth and angiogenesis in *in vivo* xenograft studies (Martiny-Baron *et al.*, Neoplasia, 2004, 6, 248-257, Kertesz *et al.*, Blood, 2005, Pre-published online).

Accordingly it has been recognised that an inhibitor of Eph receptors, particularly EphB4, should be of value as a selective inhibitor of the proliferation and survival of tumour cells by either targeting the tumour cells directly or via their effects on tumour vascularisation. Thus, such inhibitors should be valuable therapeutic agents for the containment and/or treatment of tumour disease.

The applicants have found that certain pyrimidine compounds are useful in the inhibition of EphB4 and therefore may be useful in therapy for the treatment of disease states in which increased EphB4 activity is implicated.

According to a first aspect of the invention, there is provided a compound of Formula I



I

wherein:

one of A¹, A² or A³ is N, and the others are independently selected from CH or N;

R¹ is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by one or more substituent groups selected from -OR⁵ (wherein R⁵ is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl), cyano, halo, or -NR⁶R⁷ (where R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, (1-2C)alkyl or (1-2C)alkanoyl);

n is 0, 1, 2 or 3;

each R² group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-formula:



where Q is selected from -CO-, -NR^a-, -NR^a-CO-, -NR^a-COO-, NR^aCONR^b-, -CONR^a-, -S(O)_z- (where z is 0, 1 or 2); -SO₂NR^a-, and -NR^aSO₂-, R^a and R^b are each independently selected from hydrogen or methyl, and R⁸ is hydrogen or (1-2C)alkyl;

R³ is selected from:

- (i) hydrogen, halo, nitro, cyano, or hydroxy;
- (ii) an optionally substituted (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, or (2-6C)alkynyl group wherein the optional substituents are selected from: cyano; halo; a group of sub-formula:



wherein W is selected from -O-, -S(O)_p- (where p is 0, 1 or 2), -CO-, -NR^bCO-, -CONR^b-, -NR^bCONR^b-, -SO₂NR^b-, -NR^bSO₂-, or -NR^bCOO-;

R^b is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl;

and R⁹ is selected from hydrogen or (1-4C)alkyl;

22

or $-NR^{10}R^{11}$, where R^{10} and R^{11} are independently selected from hydrogen, or (1-2C)alkyl, or R^{10} and R^{11} are linked to form a 4, 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{10} and R^{11} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO and SO_2 group, and wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, (1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl;

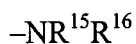
- (iii) a group $-NR^{12}R^{13}$, wherein R^{12} and R^{13} are each independently selected from hydrogen or (1-6C)alkyl, or R^{12} and R^{13} are linked to form a 4, 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO and SO_2 group, and wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, (1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl;

- (iv) a group of formula (II):



wherein X is selected from -O-, $-S(O)_p$ - (where p is 0, 1 or 2), -CO-, $-NR^cCO$ -, $-CONR^c$ -, $-NR^cCOO$ -, and $-NR^cSO_2$ -, where R^c is selected hydrogen or (1-2C)alkyl;

R^{14} is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkoxy, or R^{14} is



where R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen, (1-2C)alkanoyl or (1-2C)alkyl, or R^{15} and R^{16} are linked to form a 4, 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{15} and R^{16} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO and SO₂ group, and wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, (1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl; or

(v) a 4-7 membered heterocyclic group which is linked via a carbon atom;

R^4 is a group $-NR^{17}R^{18}$, wherein R^{17} and R^{18} are linked to form a 4, 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{17} and R^{18} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO or SO₂ group, and wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, (1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of Formula I defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form which possesses the above-mentioned activity. The synthesis of optically active



forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by the resolution of a racemic form. Similarly, the above-mentioned activity may be evaluated using the standard laboratory techniques referred to hereinafter.

5 It is to be understood that certain compounds of Formula I defined above may exhibit the phenomenon of tautomerism. In particular, tautomerism may affect any heterocyclic groups that bear 1 or 2 oxo substituents. It is also to be understood that the present invention includes in its definition any such tautomeric form, or a mixture thereof, which possesses the above-mentioned activity and is not to be limited merely to any one
10 tautomeric form utilised within the Formulae drawings or named in the Examples.

It is to be understood that certain compounds of Formula I above may exist in unsolvated forms as well as solvated forms, such as, for example, hydrated forms. It is also to be understood that the present invention encompasses all such solvated forms that possess anticancer or antitumour activity.

15 It is also to be understood that certain compounds of the Formula I may exhibit polymorphism, and that the present invention encompasses all such forms which possess anticancer or antitumour activity.

It is further to be understood that any R^2 group that is present on the phenyl moiety of the aniline group that is located at the 4-position on the pyrimidine ring may be located
20 at any available position on said phenyl moiety. When multiple R^2 groups are present, each R^2 group may be the same or different.

In this specification the generic term "alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups such as propyl, isopropyl and tert-butyl. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight-chain version only,
25 references to individual branched-chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the branched-chain version only. An analogous convention applies to other generic terms, for example (1-4C)alkoxy includes methoxy, ethoxy and isopropoxy.

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

The term "heterocyclic ring" or "heterocyclic group" unless otherwise defined
30 herein, refers to saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic rings containing 4, 5, 6 or 7 ring atoms wherein at least one of said atoms, and suitably from 1-4 or said atoms,

95

is a heteroatom, such as oxygen, sulphur or nitrogen. Where they are unsaturated, they may be aromatic, and such rings are described as "heteroaryl" groups.

In particular compounds of the invention, "heterocyclic rings" are saturated monocyclic rings that contain 4, 5, 6 or 7 ring atoms, and especially 5 or 6 ring atoms.

5 Examples and suitable values of the term "heterocyclic ring" used herein are pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, diazepanyl and oxazolidinyl.

10 Examples of "heteroaryl" rings include thienyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyrimidinyl.

Particular novel compounds of the invention include, for example, compounds of Formula I, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein, unless otherwise stated, each of R^1 , n , R^2 , R^3 or R^4 has any of the meanings defined hereinbefore or in paragraphs (1) to (40) hereinafter:-

- 15 (1) R^1 is (1-4C)alkyl;
- (2) R^1 is selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-methylpropyl or cyclopropylmethyl;
- (3) R^1 is selected from methyl, ethyl, isopropyl or cyclopropylmethyl;
- (4) R^1 is methyl;
- 20 (5) R^1 is isopropyl;
- (6) R^1 is cyclopropylmethyl;
- (7) R^1 is ethyl;
- (8) n is 1, 2 or 3;
- (9) n is 2 or 3;
- 25 (10) n is 1;
- (11) n is 2;
- (12) n is 3;
- (13) each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-formula:



where Q is selected from $-NR^a-CO-$, $-S(O)_z-$ (where z is 0, 1 or 2); R^a is selected from hydrogen or methyl, and R^8 is hydrogen or (1-2C)alkyl;

- (14) each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-formula:



where Q is selected from $-NR^a-CO-$, $-S(O)_z-$ (where z is 0, 1 or 2); R^a is selected from hydrogen or methyl, and R^8 is hydrogen or (1-2C)alkyl;

- (15) each R^2 group present is independently selected from methyl, fluoro, chloro, hydroxymethyl, methoxy, acetamido, or methylthio;

- (16) each R^2 group present is independently selected from methyl, fluoro, chloro, hydroxymethyl, or methoxy;

- (17) each R^2 group present is independently selected from fluoro or chloro;

- (18) each R^2 group present is independently selected from methyl or hydroxymethyl;

- (19) each R^2 group present is methyl;

- (20) each R^2 group present in hydroxymethyl;

- (21) each R^2 group present is independently selected from acetamido or methoxy;

- (22) each R^2 group present is methoxy;

- (23) R^3 is selected from:

(i) hydrogen, halo, nitro, cyano, or hydroxy;

(ii) an optionally substituted (1-6C)alkyl group, wherein the optional substituents are selected from cyano, halo,

or a group of sub-formula:



wherein W is selected from $-O-$, $-S(O)_p-$ (where p is 0, 1 or 2), $-CO-$, $-NR^bCO-$, or $-CONR^b-$; R^b is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl; and R^9 is selected from hydrogen or (1-4C)alkyl;

or $-NR^{10}R^{11}$ where R^{10} and R^{11} are independently selected from hydrogen, (1-2C)alkanoyl or (1-2C)alkyl, or R^{10} and R^{11} are linked to form a 5, or 6 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{10} and R^{11} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or

(1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl;

- (iii) a group $-NR^{12}R^{13}$, wherein R^{12} and R^{13} are each independently selected from hydrogen or (1-6C)alkyl, or R^{12} and R^{13} are linked to form a 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring which comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl; or

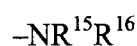
- (iv) a group of formula (II):



wherein X is selected from -O-, $-S(O)_p$ - (where p is 0, 1 or 2), -CO-, $-NR^cCO$ -, $-CONR^c$ -, or $-NR^cCOO$ -,

where R^c is selected hydrogen or (1-2C)alkyl;

R^{14} is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkoxy, or R^{14} is



where R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen,

(1-2C)alkanoyl or (1-2C)alkyl, or R^{15} and R^{16} are linked to form a 5, or

6-membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to

the nitrogen atom to which R^{15} and R^{16} are attached, one or two further

heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally

substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups

selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or

(1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom present in the ring is

optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl;

- (24) R^3 is selected from:

- (i) hydrogen, halo, cyano, or hydroxy;
- (ii) an optionally substituted (1-4C)alkyl group wherein the optional substituents are selected from cyano, halo,

a group of sub-formula:



wherein W is selected from -O-, -S(O)_p- (where p is 0, 1 or 2), -CO-,
-NR^bCO-, or -CONR^b-; R^b is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl
and R⁹ is selected from hydrogen or (1-4C)alkyl;

or -NR¹⁰R¹¹, where R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen
or (1-2C)alkyl, or R¹⁰ and R¹¹ are linked to form a 5 or 6 membered
heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen
atom to which R¹⁰ and R¹¹ are attached, one or two further heteroatoms
selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on
any available carbon atom by one or two substituent groups selected from
oxo, halo, hydroxy, cyano, or (1-4C)alkyl, and any available nitrogen atom
present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl;

- (iii) a group -NR¹²R¹³, wherein R¹² and R¹³ are each independently selected
from hydrogen or (1-6C)alkyl, or R¹² and R¹³ are linked to form a 5, 6 or
7-membered heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom
to which R¹² and R¹³ are attached, the ring optionally comprises one or two
further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is
optionally substituted on any available carbon atom by one or two
substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, or (1-4C)alkyl,
and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted
by (1-4C)alkyl; or

- (iv) a group of formula (II):



wherein X is selected from -O-, -S(O)_p- (where p is 0, 1 or 2), or
-CONR^c-,

where R^c is selected hydrogen or (1-2C)alkyl;

R¹⁴ is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by halo, hydroxy,
cyano, (1-4C)alkoxy;

- (25) R³ is selected from:

- (i) hydrogen, halo, or cyano;

- (ii) an optionally substituted (1-2C)alkyl group wherein the optional substituents are selected from cyano, halo, a group of sub-formula:

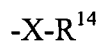


wherein W is selected from -O-, -S(O)_p- (where p is 0, 1 or 2), -CO-,
 -NR^bCO-, or -CONR^b-; R^b is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl
 and R⁹ is selected from hydrogen or (1-4C)alkyl;

or -NR¹⁰R¹¹, where R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from hydrogen
 or (1-2C)alkyl), or R¹⁰ and R¹¹ are linked to form a 5 or 6 membered
 heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen
 atom to which R¹⁰ and R¹¹ are attached, one or two further heteroatoms
 selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on
 any available carbon atom by one or two substituent groups selected from
 oxo, halo, hydroxy, cyano, or (1-4C)alkyl, and any available nitrogen atom
 present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl;

- (iii) a group -NR¹²R¹³, wherein R¹² and R¹³ are each independently selected
 from hydrogen or (1-6C)alkyl, or R¹² and R¹³ are linked to form a 5, 6 or
 7-membered heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom
 to which R¹² and R¹³ are attached, the ring optionally comprises one or two
 further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is
 optionally substituted on any available carbon atom by one or two
 substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, or (1-4C)alkyl,
 and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted
 by (1-4C)alkyl; or

- (iv) a group of formula (II):



wherein X is selected from -O-, -S(O)_p- (where p is 0, 1 or 2), or
 -CONR^c-,

where R^c is selected hydrogen or (1-2C)alkyl;

R¹⁴ is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by halo, hydroxy,
 cyano, (1-4C)alkoxy;

- (26) R³ is a group -NR¹²R¹³, wherein R¹² and R¹³ are each independently selected from
 hydrogen or (1-6C)alkyl, or R¹² and R¹³ are linked to form a 5, 6 or 7-membered

30

heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, the ring optionally comprises one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl;

(27) R^3 is halo such as chloro;

(28) R^3 is a 4-7 membered heterocyclic group which is linked via a carbon atom;

(29) R^3 is a 5-6 membered heterocyclic group which is linked via a carbon atom;

(30) R^3 is a 5-6 membered heteroaryl group which is linked via a carbon atom;

(31) R^3 is selected from carbon linked pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, oxazolidinyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyrimidinyl;

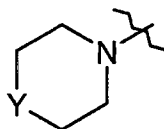
(31.1) R^3 is selected from a nitrogen linked piperidinyl, piperazinyl or morpholinyl ring, wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by hydroxy and the available nitrogen atom present in the piperazinyl ring is optionally substituted by methyl;

(32) R^4 is a group $-NR^{17}R^{18}$, wherein R^{17} and R^{18} are linked to form a 5 or 6 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{17} and R^{18} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO or SO₂ group, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl;

(33) R^4 is a group $-NR^{17}R^{18}$, wherein R^{17} and R^{18} are linked to form a 6 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{17} and R^{18} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, or

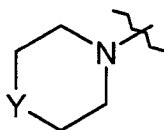
(1-4C)alkyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl;

(34) R^4 is a group of Formula:



wherein Y is selected from O, S, NR^y , or CR^z , where R^y is selected from hydrogen, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl, and R^z is selected from hydrogen, hydroxy, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl;

(35) R^4 is a group of Formula:



wherein Y is selected from O, NR^y , or CR^z , where R^y is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, and R^z is selected from hydrogen or hydroxy;

(36) R^4 is selected from morpholin-4-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, or 4-hydroxypiperidin-1-yl;

(37) R^4 is morpholin-4-yl;

(38) A^1 or A^2 is nitrogen;

(39) A^2 or A^3 is CH;

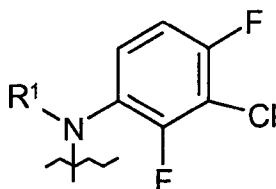
(40) A^1 is nitrogen and A^2 and A^3 are CH.

In a particular group of compounds of the Formula I, R^1 is an alkyl group as defined in any one of paragraphs (1) to (7) above. In a further group of compounds of the invention, R^1 is methyl.

In a further group of compounds of Formula I, n is an integer selected from 0, 1, 2 or 3, and each R^2 group that may be present is as defined in any one of paragraphs (13) to (22) above. In a particular group of compounds of the invention, each R^2 group present is as defined in any one of paragraphs (15) to (22) above.

In a further sub-group of compounds of the invention, n is 3 and each R^2 group is selected from fluoro or chloro.

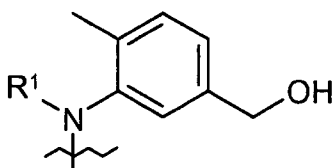
In a further group of compounds, the aniline in the 4-position of the pyrimidine ring has the following structure:



wherein R^1 has any one of the definitions set out herein.

5 In a further sub-group of compounds, n is 2 and each R^2 group present is selected from methyl or hydroxymethyl.

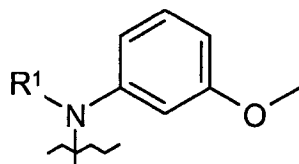
In a further group of compounds, the aniline in the 4-position of the pyrimidine ring has the following structure:



10 wherein R^1 has any one of the definitions set out herein.

In a further sub-group of compounds, n is 1 and the R^2 group present is methoxy.

In a further group of compounds, the aniline in the 4-position of the pyrimidine ring has the following structure:



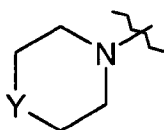
15 wherein R^1 has any one of the definitions set out herein.

In a further particular group of compounds of the invention, R^3 is as defined in any one of paragraphs (23) to (27) above, and is especially as defined in paragraphs (25), (26) or (27) above.

20 In a particular group of compounds of the invention, R^4 is as defined in any one of paragraphs (32) to (37) above. In a further particular group of compounds of the invention, R^4 is as defined in either paragraph (36) or (37). Suitably, R^4 is morpholin-4-yl.

In a group of compounds of Formula I, n, R^1 and R^3 have any one of the definitions set out hereinbefore, R^4 is a group of Formula:

23



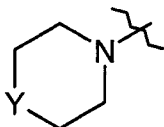
wherein Y is $-NR^y$ -, and R^y is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, and each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-Formula:

5



where Q is selected from $-CO-$, $-NR^a$ -, or $-S(O)_z-$ (where z is 0, 1 or 2); R^a is selected from hydrogen or methyl, and R^8 is hydrogen or (1-2C)alkyl.

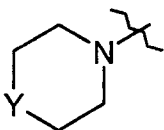
In a further group of compounds of Formula I, R^4 is a group of Formula:



10

wherein Y is $-NR^y$ -, and R^y is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, and each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, or hydroxy(1-2C)alkyl.

In a sub-group of compounds of Formula I, R^4 is a group of Formula:



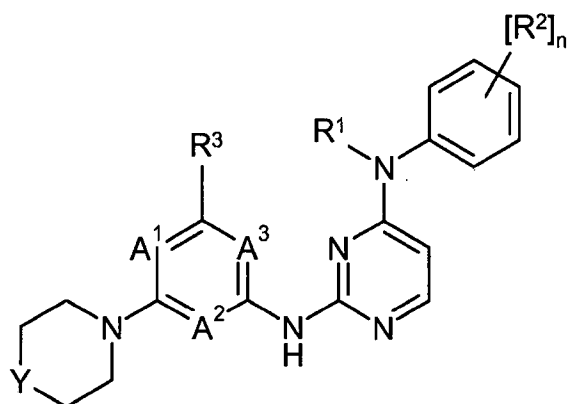
15

wherein Y is O or $-CR^z$ -, and R^z is selected from hydrogen or hydroxy, and R^1 , R^2 , n and R^3 each have any one of the definitions set out hereinbefore.

20

In a particular sub-group of compounds, A^1 , A^2 and/or A^3 are as defined in paragraphs (38)-(40) above. Suitably one or two of A^1 , A^2 or A^3 is nitrogen, and in particular one of A^1 , A^2 or A^3 is nitrogen whilst the other are CH. In particular, there are nitrogen atoms at the A^1 and/or A^2 position. In a particular embodiment, A^1 is nitrogen and A^2 and A^3 are CH. In an alternative embodiment A^2 is nitrogen and A^1 and A^3 are CH.

A particular sub-group of compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof, have the structural Formula IA:



IA

wherein:

Y is selected from O, S, NR^y , or CR^z , where R^y is selected from hydrogen, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl, and R^z is selected from hydrogen, hydroxy, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl;

A^1 , A^2 and A^3 are as defined in relation to Formula (I);

R^1 is a (1-4C)alkyl group;

n is 0, 1, 2 or 3;

each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-formula:



where Q is selected from $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{NR}^a-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^a-$, $-\text{S}(\text{O})_z-$ (where z is 0, 1 or 2); R^a is selected from hydrogen or methyl, and R^8 is hydrogen or (1-2C)alkyl;

R^3 is selected from:

- (i) hydrogen, halo, nitro, cyano, or hydroxy;
- (ii) an optionally substituted (1-4C)alkyl group wherein the optional substituents are selected from cyano, halo, or a group of sub-formula:



wherein W is selected from $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$ (where p is 0, 1 or 2), $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^b\text{CO}-$, $-\text{CONR}^b-$;

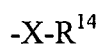
R^b is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl

and R^9 is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl;

or $-NR^{10}R^{11}$, where R^{10} and R^{11} are independently selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, or R^{10} and R^{11} are linked to form a 5, or 6 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{10} and R^{11} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl;

- (iii) a group $-NR^{12}R^{13}$, wherein R^{12} and R^{13} are each independently selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, or R^{12} and R^{13} are linked to form a 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, the ring optionally comprises one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl; or

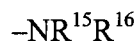
- (iv) a group of formula (II):



wherein X is selected from -O-, $-S(O)_p$ - (where p is 0, 1 or 2), -CO-, $-NR^cCO$ -, or $-CONR^c$ -,

R^c is selected hydrogen or (1-2C)alkyl, and

R^{14} is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkoxy, or R^{14} is



where R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, or R^{15} and R^{16} are linked to form a 5, or 6-membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{15} and R^{16} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from

oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl; or

(v) a 5-6 membered heterocyclic ring (which may be a heteroaryl ring).

5 In a further sub-group of compounds of structural Formula IA, or pharmaceutically acceptable salts thereof:

one of A^1 , A^2 or A^3 is N, and the others are independently selected from CH or N;

R^1 is a (1-4C)alkyl group;

n is 0, 1, 2 or 3;

10 each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-formula:



where Q is selected from $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{NR}^a-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^a-$, $-\text{S(O)}_z-$ (where z is 0, 1 or 2); R^a is selected from hydrogen or methyl, and R^8 is hydrogen or (1-2C)alkyl;

15 R^3 is selected from:

(v) hydrogen, halo, nitro, cyano, or hydroxy;

(vi) an optionally substituted (1-4C)alkyl group wherein the optional substituents are selected from: cyano; halo; a group of sub-formula:



20 wherein W is selected from $-\text{O}-$, $-\text{S(O)}_p-$ (where p is 0, 1 or 2), $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^b\text{CO}-$, $-\text{CONR}^b-$,

R^b is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl,

and R^9 is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl;

25 or $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, where R^{10} and R^{11} are independently selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, or R^{10} and R^{11} are linked to form a 5, or 6 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{10} and R^{11} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on
30 any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any

37

available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl;

- (vii) a group $-NR^{12}R^{13}$, wherein R^{12} and R^{13} are each independently selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, or R^{12} and R^{13} are linked to form a 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, the ring optionally comprises one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl; or

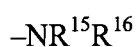
- (viii) a group of Formula (II):



wherein X is selected from -O-, $-S(O)_p$ - (where p is 0, 1 or 2), -CO-, $-NR^cCO$ -, or $-CONR^c$ -,

R^c is selected hydrogen or (1-2C)alkyl, and

R^{14} is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkoxy, or R^{14} is



where R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, or R^{15} and R^{16} are linked to form a 5, or 6-membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{15} and R^{16} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl; and

Y is selected from O, S, NR^y , or CR^z , where R^y is selected from hydrogen, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl, and R^z is selected from hydrogen, hydroxy, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl; or

- (v) a 4-7 membered heterocyclic group which is linked via a carbon atom; and

36

Y is selected from O, S, NR^y , or CR^z , where R^y is selected from hydrogen, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl, and R^z is selected from hydrogen, hydroxy, (1-2C)alkyl, hydroxy(1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy(1-2C)alkyl, or (1-2C)alkanoyl.

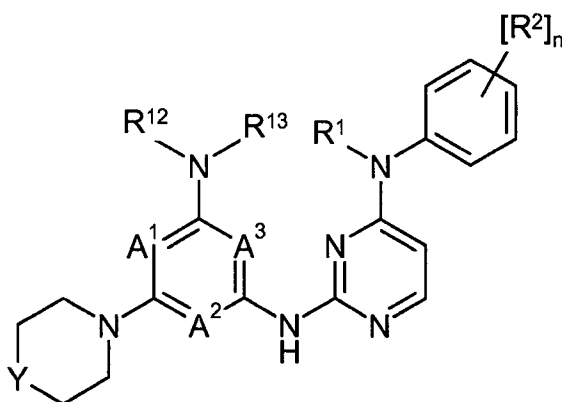
5 In a particular group of compounds of Formula IA, Y is selected from O, NR^y or CR^z , where R^y is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl, and R^z is selected from hydrogen or hydroxy. In a further group of compounds of Formula IA, Y is selected from O or NR^y , where R^y is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl. In a further group of compounds of Formula IA, Y is O.

10 In compounds of Formula IA, R^1 is suitably has any one of the definitions set out in paragraphs (2) to (7) above. In a particular group of compounds of Formula IA, R^1 is methyl.

In a particular group of compounds of Formula IA, n is as defined in any one of paragraphs (8) to (12) above and R^2 has any one of the definitions set out herein before or
15 has any one of the definitions set out in paragraphs (13) to (22) above.

In a particular group of compounds of Formula IA, R^3 is as defined in either of paragraphs (25) or (26) above.

A further sub-group of compounds of the invention have the structural Formula IB shown below



IB

wherein:

A¹, A² and A³ are as defined in relation to Formula (I):

Y, R¹, n and R² each have any one of the definitions set out above in relation to

25 Formula IA;

R^{12} and R^{13} are each independently selected from hydrogen or (1-6C)alkyl, or R^{12} and R^{13} are linked to form a 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, the ring optionally comprises one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl;

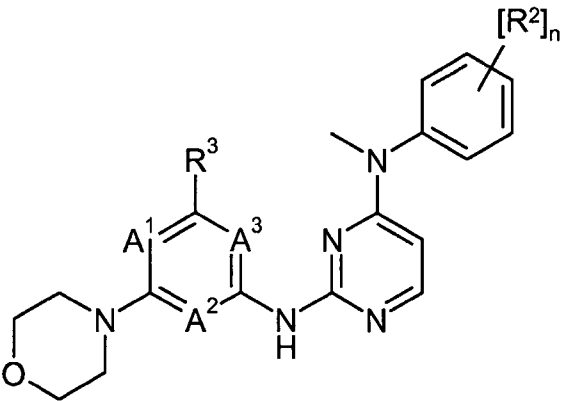
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a sub-group of compounds of Formula IB, R^{12} and R^{13} are suitably linked to form a 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, the ring optionally comprises one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl.

In a further sub-group of compounds of Formula IB, R^{12} and R^{13} are linked to form a 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring, and wherein, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, the ring optionally comprises one further heteroatom selected from O, N or S, and wherein the ring is optionally substituted on any available carbon atom by one or two substituent groups selected from oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanesulfonyl, and any available nitrogen atom is optionally substituted by (1-4C)alkyl or (1-4C)alkanoyl.

A further particular sub-group of compounds of Formula I have the structural Formula IC shown below

40

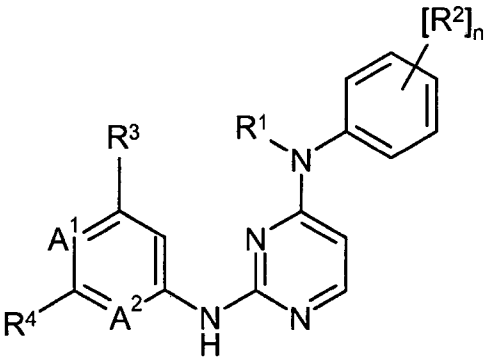


(IC)

wherein A^1 , A^2 and A^3 , n , R^2 , and R^3 have any one of the definitions set out above in relation to Formula I,

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

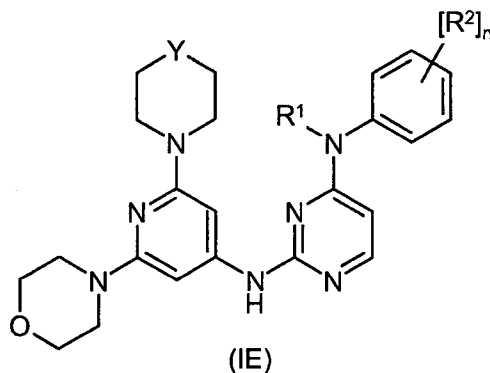
A further particular sub-group of compounds of the invention are compounds of Formula ID



(ID)

wherein A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and n are as defined in relation to Formula (I). In particular, A^1 is N and A^2 is CH or N, in particular CH.

A further particular sub-group of compounds of the invention are compounds of Formula IE, or pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein:

R^1 is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by one or more substituent groups selected from $-OR^5$ (wherein R^5 is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl), cyano, halo, or $-NR^6R^7$ (where R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, (1-2C)alkyl or (1-2C)alkanoyl);

n is 0, 1, 2 or 3;

each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-formula:



where Q is selected from $-CO-$, $-NR^a-$, $-NR^a-CO-$, $-NR^a-COO-$, NR^aCONR^b , $-CONR^a-$, $-S(O)_z-$ (where z is 0, 1 or 2); $-SO_2NR^a-$, and $-NR^aSO_2-$, R^a and R^b are each independently selected from hydrogen or methyl, and R^8 is hydrogen or (1-2C)alkyl; and

Y is selected from O , $-NR^y-$ or $-CR^z-$, where R^y is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl and R^z is selected from hydrogen or hydroxy.

In a sub-group of compounds of Formula IE, Y is selected from O , $-NR^y-$ or $-CR^z-$, where R^y is methyl and R^z is selected from hydrogen or hydroxy.

In a further sub-group of compounds of Formula IE, Y is selected from O or CR^z , where R^z is selected from hydrogen or hydroxy.

In a further sub-group of compounds of Formula IE, R^1 is (1-4C) alkyl, more particularly, R^1 is methyl.

In a further sub-group of compounds of the Formula (IE), n is 1 or 2, more particularly n is 2.

In a further sub-group of compounds of the Formula (IE), each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano or

42

hydroxy(1-2C)alkyl, more particularly, each R² group present is independently selected from methyl, methoxy or hydroxymethyl.

Particular novel compounds of the invention include any one of the following:

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimorpholin-4-ylpyridin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(4,6-dimorpholin-4-ylpyridin-2-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

[3-[[2-[(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

[3-[[2-[(2,6-dimorpholin-4-ylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

3-[[2-[(4,6-dimorpholin-4-ylpyridin-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

[3-[[2-[(2-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

[3-[[2-[(2,6-dimorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

N4-(5-methoxy-2-methylphenyl)-N4-methyl-N2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)pyrimidine-2,4-diamine; or

1-(4-(4-((5-methoxy-2-methylphenyl)(methyl)amino)pyrimidin-2-ylamino)-6-morpholinopyridin-2-yl)piperidin-4-ol;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic

43

acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug that is a compound that is broken down in the human or animal body to release a compound of the invention. A pro-drug may be used to alter the physical properties and/or the pharmacokinetic properties of a compound of the invention. A pro-drug can be formed when the compound of the invention contains a suitable group or substituent to which a property-modifying group can be attached. Examples of pro-drugs include *in vivo* cleavable ester derivatives that may be formed at a carboxy group or a hydroxy group in a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE and *in vivo* cleavable amide derivatives that may be formed at a carboxy group or an amino group in a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE.

Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE as defined hereinbefore when made available by organic synthesis and when made available within the human or animal body by way of cleavage of a pro-drug thereof. Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE that are produced by organic synthetic means and also such compounds that are produced in the human or animal body by way of metabolism of a precursor compound, that is a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE may be a synthetically-produced compound or a metabolically-produced compound.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE is one that is based on reasonable medical judgement as being suitable for administration to the human or animal body without undesirable pharmacological activities and without undue toxicity.

Various forms of pro-drug have been described, for example in the following documents: -

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

yd

- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- 5 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and
- 10 h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.
- A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I, IA, IB, IC or ID that possesses a carboxy group is, for example, an *in vivo* cleavable ester thereof. An *in vivo* cleavable ester of a compound of the Formula I containing a carboxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester, which is cleaved in the human
- 15 or animal body to produce the parent acid. Suitable pharmaceutically-acceptable esters for carboxy include (1-6C)alkyl esters such as methyl, ethyl and *tert*-butyl, (1-6C)alkoxymethyl esters such as methoxymethyl esters, (1-6C)alkanoyloxymethyl esters such as pivaloyloxymethyl esters, 3-phthalidyl esters,
- (3-8C)cycloalkylcarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters such as
- 20 cyclopentylcarbonyloxymethyl and 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl esters, 2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl esters such as 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl esters and (1-6C)alkoxycarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters such as methoxycarbonyloxymethyl and 1-methoxycarbonyloxyethyl esters.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE that possesses a hydroxy group is, for example, an *in vivo* cleavable ester or ether thereof. An *in vivo* cleavable ester or ether of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE containing a hydroxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester or ether, which is cleaved in the human or animal body to produce the parent hydroxy compound. Suitable pharmaceutically-acceptable ester

25 forming groups for a hydroxy group include inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters). Further suitable pharmaceutically-acceptable ester forming groups for a hydroxy group include (1-10C)alkanoyl groups such as acetyl,

30

4/5

benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl groups, (1-10C)alkoxycarbonyl groups such as ethoxycarbonyl, *N,N*-[di-(1-4C)alkyl]carbamoyl, 2-dialkylaminoacetyl and 2-carboxyacetyl groups. Examples of ring substituents on the phenylacetyl and benzoyl groups include aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N,N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl. Suitable pharmaceutically-acceptable ether forming groups for a hydroxy group include α -acyloxyalkyl groups such as acetoxymethyl and pivaloyloxymethyl groups.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE that possesses an amino group is, for example, an *in vivo* cleavable amide derivative thereof. Suitable pharmaceutically-acceptable amides from an amino group include, for example an amide formed with (1-10C)alkanoyl groups such as an acetyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl groups. Examples of ring substituents on the phenylacetyl and benzoyl groups include aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N,N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl.

The *in vivo* effects of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE may be exerted in part by one or more metabolites that are formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE. As stated hereinbefore, the *in vivo* effects of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE may also be exerted by way of metabolism of a precursor compound (a pro-drug).

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition, which comprises a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration

cfb

(for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, 5 flavouring and/or preservative agents.

The compound of Formula I, IA, IB, IC, ID or IE will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg/m² body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg, and this normally provides a 10 therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the practitioner who is treating any particular patient may 15 determine the optimum dosage.

Preparation of Compounds of Formula I

It will be appreciated by a person skilled in the art that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods 20 for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily 25 vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or

sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst
5 such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for
10 example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example
15 lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying
group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by
20 hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

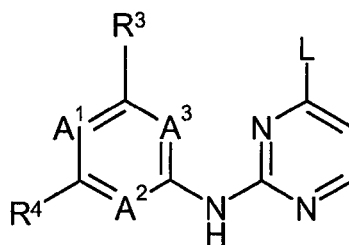
The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis
25 using conventional techniques well known in the chemical art.

Furthermore, the synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form.

Compounds of Formula I can be prepared by various conventional methods as
30 would be apparent to a chemist. In particular, compounds of Formula I may be prepared by reacting a compound of Formula (II):

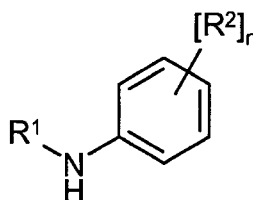
48

31



(II)

where A^1 , A^2 , A^3 , R^3 and R^4 is as defined in relation to Formula I with the proviso that any functional groups are optionally protected, and L is a leaving group, with a compound of Formula (III)



(III)

where R^1 , n and R^2 are as defined in relation to Formula I provided that any functional groups are optionally protected. Thereafter, any protecting groups can be removed using conventional methods, and if required, the compound of Formula I can be converted to a different compound of Formula I or a salt, again using conventional chemical methods well known in the art.

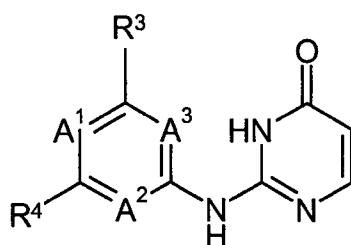
Suitable leaving groups L are halogeno such as chloro. The reaction is suitably carried out in an organic solvent such as a C_{1-6} alkanol, for instance, n-butanol, isopropanol or 2-pentanol, dimethylacetamide (DMA), or N-methylpyrrolidine (NMP) or mixtures thereof. An acid, and in particular an inorganic acid such as hydrochloric acid, is suitably added to the reaction mixture. The reaction is suitably conducted at elevated temperatures for example at from 80-150°C, conveniently at the reflux temperature of the solvent.

Alternatively, the reaction between (II) and (III) may be catalysed by transition metals complexes, such as palladium catalysts. Examples of suitable palladium catalysts include $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzylideneacetone)dipalladium), $Pd(PPh_3)_4$ and $Pd(OAc)_2$. This palladium catalysed reaction conveniently carried out in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate, cesium carbonate, potassium phosphate, sodium tert-butoxide, or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Suitable solvents for such a reaction include toluene, dioxane or ethylene glycol dimethylether (DME). Suitable

49

ligands for use in such a reaction include Xantphos (4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene), BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl) or DPPF (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene). The reaction is conveniently carried out at an elevated temperature, generally at the reflux temperature of the particular solvent used. A temperature of 90-140°C would be typical.

Compounds of Formula (II) may be prepared by various methods including for example, where L is a halogen, by reacting a compound of Formula (IV)

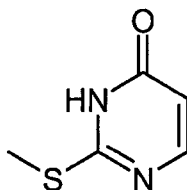


(IV)

where A¹, A², A³, R³ and R⁴ are as defined in relation to Formula I, with a suitable halogenating agent such as phosphorus oxychloride.

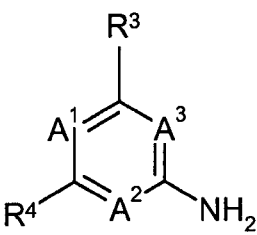
The reaction is conducted under reactions conditions appropriate to the halogenating agent employed. For instance, it may be conducted at elevated temperatures, for example of from 50-100°C, in an organic solvent such as acetonitrile or dichloromethane (DCM).

Compounds of Formula (IV) are suitably prepared by reacting a compound of Formula (V)



with a compound of Formula (VI)

50

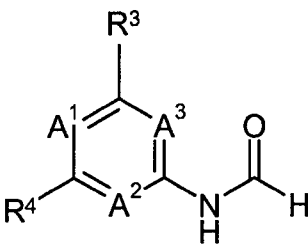


(VI)

where A¹, A², A³, R³ and R⁴ are as defined in relation to Formula I.

The reaction is suitably effected in an organic solvent such as diglyme, again at elevated temperatures, for example from 120-180°C, and conveniently at the reflux temperature of the solvent.

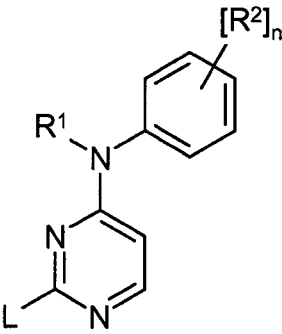
Compounds of Formula (II), in which L is chloro, may also be prepared by reacting a compound of Formula XIII



XIII

wherein A¹, A², A³, R³ and R⁴ are as defined in relation to Formula I, with 4-chloro-2-methylsulfonylpyrimidine in the presence of a suitable base, such as sodium hydride.

Alternatively, compounds of Formula I may be prepared by reacting a compound of Formula (VII)



(VII)

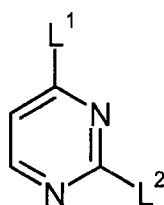
gl

where R^1 , n , and R^2 are as defined in relation to Formula I provided that any functional groups can be optionally protected, and L is a leaving group as defined in relation to Formula (II) or may be $-\text{SO}_2\text{Me}$, with a compound of Formula (VI) as defined above.

Again, any protecting groups can be removed using conventional methods, and if required, the compound of Formula I can be converted to a different compound of Formula I or a salt, again using conventional chemical methods.

Conditions for carrying out such a reaction are broadly similar to those required for the reaction between compounds (II) and (III) described above.

Compounds of Formula (VII) are suitably prepared by reacting a compound of Formula (III) as defined above with a compound of Formula (VIII)



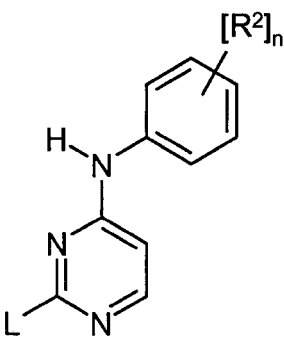
(VIII)

where L^1 and L^2 are leaving groups such as halogen, and in particular chloro.

The reaction is suitably effected in the presence of an organic base such as triethylamine. The reaction is also suitably carried out at an elevated temperature, for example between 80 and 120°C in a suitable organic solvent such as a C_{1-6} alkanol, for instance, ethanol. The reaction can also be performed in presence of a strong base such as sodium hydride, in an organic solvent such as DMA. When the basic reaction conditions are used, depressed temperatures, for example from -20°C to 20°C, conveniently at about 0°C are suitably employed.

Compounds of Formula (VII) can also be prepared by reacting a compound of Formula (IX)

52



(IX)

wherein L is a leaving group as defined hereinbefore and R^2 and n are as defined in relation to Formula I

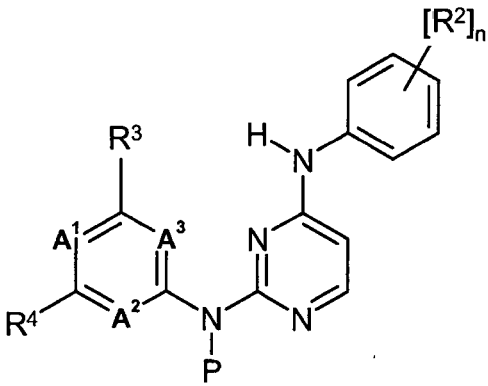
5 with a compound



where X is a suitable leaving group such as halogen and R^1 is as defined above in relation to Formula I.

This reaction is conveniently performed using a base such as caesium carbonate in
10 a suitable solvent, such as, for example, dimethylformamide.

Another method to prepare compounds of Formula I involves the reaction of a compound Formula (X)



(X)

15 wherein A^1 , A^2 , A^3 , R^2 , n, R^3 and R^4 are as defined above in relation to Formula I; with a compound



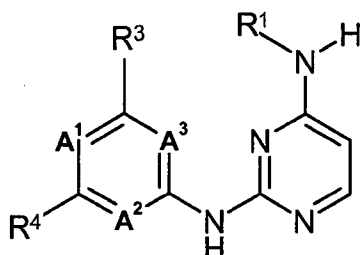
where X is a suitable leaving group such as halogen and R^1 is as defined above in relation to Formula I, and P is a suitable protecting group for this reaction, for example a

20 4-methoxybenzyl group.

53

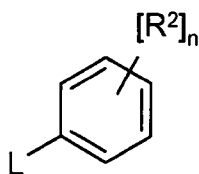
This reaction is conveniently performed using a strong base such as sodium hydride in a suitable solvent, for example dimethylformamide.

Another method to prepare compounds of Formula I is to react a compound of Formula (XI)



(XI)

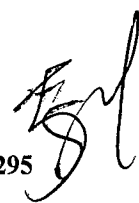
wherein A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^3 and R^4 are as defined above in relation to Formula I; with a compound of Formula (XII)



(XII)

wherein R^2 and n are as defined above in relation to Formula I and L is halogen, for example bromo.

This reaction is suitably carried out in the presence of a suitable catalyst such as a palladium catalyst. Examples of suitable palladium catalysts include $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzylideneacetone)dipalladium), $Pd(PPh_3)_4$ and $Pd(OAc)_2$. This palladium catalysed reaction conveniently carried out in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate, cesium carbonate, potassium phosphate, sodium tert-butoxide, or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Suitable solvents for such a reaction include toluene, dioxane or ethylene glycol dimethylether (DME). Suitable ligands for use in such a reaction include Xantphos (4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene), BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) or DPPF (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene). The reaction is conveniently carried out at an elevated temperature, generally at the reflux temperature of the particular solvent used. A temperature of 90-140°C would be typical.



Compounds of Formula (III) and (VIII) are either known compounds or they can be prepared from known compounds using analogous methods, which would be apparent to the skilled chemist.

Compounds of Formula (VI) are also either known compounds or they can be prepared from known compounds using routine methods.

Compounds of the Formula I can be converted into further compounds of the Formula I using standard procedures conventional in the art. Examples of the types of conversion reactions that may be used to convert a compound of Formula I to a different compound of Formula I include introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction or of a nucleophilic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art.

Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of nucleophilic substitution reactions include the introduction of an alkoxy group or of a monoalkylamino group, a dialkylamino group or a N-containing heterocycle using standard conditions. Particular examples of reduction reactions include the reduction of a carbonyl group to a hydroxy group with sodium borohydride or of a nitro group to an amino group by catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or by treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating.

The preparation of particular compounds of Formula I, such as compounds of Formula IA, IB, IC, ID or IE using the above-described methods form a further aspect of the invention.

Biological Assays

A) In vitro EphB4 enzyme assay

This assay detects inhibitors of EphB4-mediated phosphorylation of a polypeptide substrate using Alphascreen™ luminescence detection technology. Briefly, recombinant EphB4 was incubated with a biotinylated-polypeptide substrate (biotin-poly-GAT) in presence of magnesium-ATP. The reaction was stopped by addition of EDTA, together with streptavidin-coated donor beads which bind the biotin-substrate containing any

SS

phosphorylated tyrosine residues. Anti-phosphotyrosine antibodies present on acceptor beads bind to phosphorylated substrate, thus bringing the donor & acceptor beads into close proximity. Subsequent excitation of the donor beads at 680nm generated singlet oxygen species that interact with a chemiluminescer on the acceptor beads, leading to light emission at 520-620nm. The signal intensity is directly proportional to the level of substrate phosphorylation and thus inhibition is measured by a decrease in signal.

Aqueous Compound Preparation:

Test compounds were prepared as 10mM stock solutions in DMSO (Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT Catalogue No.154938) and serially diluted with 5% DMSO to give a range of test concentrations at 6x the required final concentration. A 2µl aliquot of each compound dilution was transferred to appropriate wells of low volume white 384-well assay plates (Greiner, Stroudwater Business Park, Stonehouse, Gloucestershire, GL10 3SX, Cat No. 784075) in duplicate. Each plate also contained control wells: maximum signal was created using wells containing 2µl of 5% DMSO, and minimum signal corresponding to 100% inhibition were created using wells containing 2µl of 0.5M EDTA (Sigma-Aldrich Company Ltd, Catalogue No. E7889).

Acoustic Compound Preparation:

Test compounds were prepared in 100% DMSO and dispensed in multiples of 2.5nl droplets into the target wells of the assay plate using a Labcyte Echo550 (Sunnyvale, California 94089, USA). To ensure that each well contained a total of 120nl DMSO the wells were all backfilled as required. Maximum control wells contained DMSO, minimum control wells contained 120nl of a compound at a concentration sufficient to completely inhibit enzyme activity. The test range of compounds was 100x the required final concentration.

For the assay using aqueous prepared compounds, in addition to the compound or control, each well of the assay plate contained; 10µl of assay mix containing final buffer (10mM Tris, 100µM EGTA, 10mM magnesium acetate, 4µM ATP, 500µM DTT, 1mg/ml BSA), 0.25ng of recombinant active EphB4 (amino acids 563-987; Swiss-Prot Acc. No. P54760) (ProQinase GmbH, Breisacher Str. 117, D-79106 Freiburg, Germany, Catalogue No 0178-0000-3) and 5nM of the poly-GAT substrate (CisBio International, BP 84175,

56

30204 Bagnols/Cèze Cedex, France, Catalogue No. 61GATBLB). Assay plates were then incubated at room temperature for 1 hour.

For assays using compounds prepared via acoustic dispensing, the assay mix was adjusted such that the final assay volume of 12ul contained the same concentration of reagent as 10ul of assay mix used when aqueous compounds were tested.

Regardless of the method of compound preparation, the reaction was stopped by addition of 5µl/well stop buffer (10mM Tris, 495mM EDTA, 1mg/ml BSA) containing 0.25ng each of AlphaScreen anti-phosphoTyrosine-100 acceptor beads and streptavidin-coated donor beads (Perkin Elmer, Catalogue No 6760620M). The plates were sealed under natural lighting conditions, wrapped in aluminium foil and incubated in the dark for a further 20 hours.

The resulting assay signal was determined on the Perkin Elmer EnVision plate reader. The minimum value was subtracted from all values, and the signal plotted against compound concentration to generate IC₅₀ data. The method used to generate the compound dilutions was recorded with the IC₅₀ value in the database. Data from compounds prepared using acoustic dispensing were marked “Echo” and the remaining results were marked “Genesis”. Compounds of the invention were tested in the *in vitro* EphB4 enzyme assay and the IC₅₀ values so obtained are presented in Table A below.

Table A

Example Number	EphB4 enzyme assay IC ₅₀ value (µM)	Method of compound preparation
1	38.3	Genesis
2.1	1.12	Genesis
2.2	0.808	Genesis
2.3	1.78	Genesis
2.4	6.27	Genesis
3	0.198	Genesis
4.1	0.297	Genesis
4.2	0.456	Genesis
4.3	0.473	Genesis
4.4	0.374	Genesis
5.1	0.00231	Echo
5.2	0.00325	Echo



B) In vitro EphB4 cell assay

The assay identifies inhibitors of cellular EphB4 by measuring a decrease in phosphorylation of EphB4 following treatment of cells with compound. The endpoint assay used a sandwich ELISA to detect EphB4 phosphorylation status. Briefly,

5 Myc-tagged EphB4 from treated cell lysate was captured on the ELISA plate via an anti-c-Myc antibody. The phosphorylation status of captured EphB4 was then measured using a generic phosphotyrosine antibody conjugated to HRP via a colourimetric output catalysed by HRP, with level of EphB4 phosphorylation directly proportional to the colour intensity. Absorbance was measured spectrophotometrically at 450nm.

10 Full length human EphB4 (Swiss-Prot Acc. No. P54760) was cloned using standard techniques from cDNA prepared from HUVEC using RT-PCR. The cDNA fragment was then sub-cloned into a pcDNA3.1 expression vector containing a Myc-His epitope tag to generate full-length EphB4 containing a Myc-His tag at the C-terminus (Invitrogen Ltd. Paisley, UK). CHO-K1 cells (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catalogue

15 No. CCL-61) were maintained in HAM's F12 medium (Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT, Catalogue No. N4888) containing 10% heat-inactivated foetal calf serum (PAA lab GmbH, Pasching, Austria Catalogue No. PAA-A15-043) and 1% glutamax-1 (Invitrogen Ltd., Catalogue No. 35050-038) at 37°C with 5% CO₂. CHO-K1 cells were engineered to stably express the EphB4-Myc-His construct using

20 standard stable transfection techniques, to generate cells hereafter termed EphB4-CHO.

For each assay, 10,000 EphB4-CHO cells were seeded into each well of Costar 96-well tissue-culture plate (Fisher Scientific UK, Loughborough, Leicestershire, UK., Catalogue No. 3598) and cultured overnight in full media. On day 2, the cells were incubated overnight in 90µl/ well of media containing 0.1% Hyclone stripped-serum

25 (Fisher Scientific UK, Catalogue No. SH30068.02). Test compounds were prepared as 10mM stock solutions in DMSO (Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT Catalogue No.154938) and serially diluted with serum-free media to give a range of test concentrations at 10x the required final concentration. A 10µl aliquot of each compound dilution was transferred to the cell plates in duplicate wells, and the cells

30 incubated for 1 hour at 37°C. Each plate also contained control wells: a maximum signal was created using untreated cells, and minimum signal corresponding to 100% inhibition

58

was created using wells containing a reference compound known to abolish EphB4 activity.

Recombinant ephrin-B2-Fc (R&D Systems, Abingdon Science Park, Abingdon, Oxon OX14 3NB UK, Catalogue No. 496-EB), a Fc-tagged form of the cognate ligand for EphB4, was pre-clustered at a concentration of 3µg/ml with 0.3µg/ml anti-human IgG, Fc fragment specific (Jackson ImmunoResearch Labs, Northfield Business Park, Soham, Cambridgeshire, UK CB7 5UE, Catalogue No. 109-005-008) in serum-free media for 30 minutes at 4°C with occasional mixing. Following compound treatment, cells were stimulated with clustered ephrin-B2 at a final concentration of 1µg/ml for 20 minutes at 37°C to induce EphB4 phosphorylation. Following stimulation, the medium was removed and the cells lysed in 100µl/well of lysis buffer (25mM Tris HCl, 3mM EDTA, 3mM EGTA, 50mM NaF, 2mM orthovanadate, 0.27M Sucrose, 10mM β-glycerophosphate, 5mM sodium pyrophosphate, 2% Triton X-100, pH 7.4).

Each well of an ELISA Maxisorp 96-well plate (Nunc; Fisher Scientific UK, Loughborough, Leicestershire, UK., Catalogue No. 456537) was coated overnight at 4°C with 100µl of anti-c-Myc antibody in Phosphate Buffered Saline (10µg/ml; produced at AstraZeneca). Plates were washed twice with PBS containing 0.05% Tween-20 and blocked with 250µl/well 3% TopBlock (Fluka) (Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT, Catalogue No. 37766) for a minimum of 2 hours at room temperature. Plates were washed twice with PBS/0.05% Tween-20 and incubated with 100µl/well cell lysate overnight at 4°C. ELISA plates were washed four times with PBS/0.05% Tween-20 and incubated for 1 hour at room temperature with 100µl/well HRP-conjugated 4G10 anti-phosphotyrosine antibody (Upstate, Dundee Technology Park, Dundee, UK, DD2 1SW, Catalogue No. 16-105) diluted 1:6000 in 3% Top Block. ELISA plates were washed four times with PBS/0.05% Tween-20 and developed with 100µl/well TMB substrate (Sigma-Aldrich Company Ltd, Catalogue No. T0440). The reaction was stopped after 15 minutes with the addition of 25µl/well 2M sulphuric acid. The absorbances were determined at 450nm using the Tecan SpectraFluor Plus. The minimum value was subtracted from all values, and the signal plotted against compound concentration to generate IC₅₀ data.

54

Compounds of the invention were active in the above assays, for instance, generally showing IC₅₀ values of less than 40μM in Assay A and 0.4μM in Assay B. Further illustrative IC₅₀ values obtained using Assay B for a selection of the compounds exemplified in the present application are shown in Table B below.

5

Table B – Mean IC₅₀ values obtained using Assay B

Example No.	Mean IC ₅₀ (μM)
1	0.354
2.1	0.008
3	0.028
4.2	0.302

As a result of their activity in the screens described above, the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by EphB4 enzyme activity, i.e. the compounds may be used to produce an EphB4 inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus, the compounds of the present invention provide a method for treating the proliferation of malignant cells characterised by inhibition of the EphB4 enzyme, i.e. the compounds may be used to produce an anti-proliferative effect mediated alone or in part by the inhibition of EphB4.

According to another aspect of the present invention there is provided a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an EphB4 inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.



According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an EphB4 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-angiogenic effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-angiogenic effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore, for use in the treatment of cancer.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

In a further aspect of the present invention there is provided the use of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of solid tumour disease, in particular neuroblastomas, breast, liver, lung and colon cancer or leukemias.

61

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore, for use in the treatment of solid tumour disease, in particular neuroblastomas, breast, liver, lung and colon cancer or leukemias.

5 In a further aspect of the present invention there is provided a method of treating neuroblastomas, breast, liver, lung and colon cancer or leukemias in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the Formula I, IA, IB, IC, ID or IE or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

10 The anti-cancer treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of
15 different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such conjoint treatment in addition to the anti-angiogenic treatment defined hereinbefore may be: surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents :-

(i) other antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in
20 medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamide and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, hydroxyurea and gemcitabine); antitumour antibiotics (for example
25 anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine, taxoids like taxol and taxotere, and polo kinase inhibitors); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and
30 camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxifene), antiandrogens (for example

62

bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuporelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of

5 5 α -reductase such as finasteride;

(iii) anti-invasion agents [for example c-Src kinase family inhibitors like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline (AZD0530; International Patent Application WO 01/94341) and bosutinib (SKI-606), and metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function];

(iv) inhibitors of growth factor function: for example such inhibitors include growth factor antibodies and growth factor receptor antibodies [for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab and the anti-erbB1 antibodies cetuximab (C225) and panitumumab]; such inhibitors also include, for example, tyrosine kinase inhibitors [for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as gefitinib (ZD1839), erlotinib (OSI-774) and CI 1033, and erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib), inhibitors of the hepatocyte growth factor family, inhibitors of the insulin growth factor receptor, inhibitors of the platelet-derived growth factor family and/or bcr/abl kinase such as imatinib, dasatinib (BMS-354825) and nilotinib (AMN107), inhibitors of cell signalling through MEK, AKT, PI3, c-kit, Flt3, CSF-1R and/or aurora kinases]; such inhibitors also include cyclin dependent kinase inhibitors including CDK2 and CDK4 inhibitors; and such inhibitors also include, for example, inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors, for example sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) and lonafarnib (SCH66336);

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, [for example an anti-vascular endothelial cell growth factor antibody such as bevacizumab (Avastin™) or, for example, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor such as vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) and

4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 within WO 00/47212), or, for example, a compound that works

63

by another mechanism (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin)];

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above,
5 such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to

10 chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as
15 cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore
20 and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

According to this aspect of the invention there is provided a combination suitable for use in the treatment of cell proliferative disorders (such as solid tumour disease) comprising a compound of Formula I, IA, IB, IC, ID or IE as defined hereinbefore and an additional anti-tumour agent as defined hereinbefore.

25 According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a compound of Formula I, IA, IB, IC, ID or IE as defined hereinbefore and an additional anti-tumour agent as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

In one embodiment of this aspect of the invention, there is provided a combination suitable for use in the treatment of cell proliferative disorders (such as solid tumour
30 disease) comprising a compound of Formula I, IA, IB, IC, ID or IE as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, for example 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-

pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred salt of 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171) is the maleate salt (AZD2171 maleate) which is described in International Patent Application Publication No. WO 05/061488. AZD2171 maleate salt may be synthesised according to the processes described in WO 05/061488.

In one embodiment of this aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical product comprising a compound of Formula I, IA, IB, IC, ID or IE as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, for example 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171, or a pharmaceutically acceptable salt thereof).

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular cell-proliferation disease will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. A unit dose in the range, for example, 1-100 mg/kg, preferably 1-50 mg/kg is envisaged.

The combination treatments of the present invention as defined herein are of interest for their antiangiogenic and/or vascular permeability effects. Angiogenesis and/or an increase in vascular permeability is present in a wide range of disease states including cancer (including leukaemia, multiple myeloma and lymphoma), diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, asthma, lymphoedema, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding and ocular diseases with retinal vessel proliferation including age-related macular degeneration.

Combination treatments of the present invention are expected to be particularly useful in the prophylaxis and treatment of diseases such as cancer and Kaposi's sarcoma. In particular such combination treatments of the invention are expected to be useful in the treatment of cancer, for example cancer of the lung, head and neck, brain, colon, rectum, oesophagus, stomach, liver, biliary tract, thyroid, kidney, cervix, ovary, uterus, skin, breast, bladder, prostate, pancreas and including haematological malignancies such as leukaemia, multiple myeloma and lymphoma.

In particular such combination treatments of the invention are expected to slow advantageously the growth of primary and recurrent solid tumours.

More particularly such combination treatments of the invention are expected to inhibit any form of cancer associated with VEGF including leukaemia, multiple myeloma and lymphoma and also, for example, to inhibit the growth of those primary and recurrent solid tumours which are associated with VEGF, especially those tumours which are significantly dependent on VEGF for their growth and spread, including for example, certain tumours of the colon, rectum, pancreas, brain, bladder, ovary, breast, prostate, lung, vulva, liver and skin.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of Formula I, IA, IB, IC, ID or IE and their pharmaceutically acceptable salts thereof, are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of anti-angiogenic activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

The invention will now be illustrated in the following Examples in which, generally:

- (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18 to 25°C;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600 to 4000 Pascals; 4.5 to 30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and / or analytical LC-MS, and reaction times are given for illustration only. The retention times (t_R) were measured on a LC/MS Waters 2790 / ZMD Micromass system equipped with a Waters Symmetry column (C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm) or a Waters Sunfire column (C18, 3.5 μ M, 4.6 x 50 mm); detection UV 254 nm and MS; elution: flow rate 2.5 ml/min, linear gradient from 95% water - 5% methanol containing 5% formic acid to 40% water - 55% acetonitrile - 5% methanol containing 5% formic acid over 3 minutes; then linear gradient to 95% acetonitrile - 5% methanol containing 5% formic acid over 1 minute;;

56

(v) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;

(vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 500 MHz using perdeuterio dimethyl sulfoxide (DMSO-d₆) as solvent unless otherwise indicated; the following abbreviations have been used: s, singlet;

d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad;

(viii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

(ix) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and

(x) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was

effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is (MH)⁺ which refers to the protonated mass ion; reference to M⁺ is to the mass ion generated by loss of an electron; and reference to M-H⁺ is to the mass ion generated by loss of a proton;

(xi) unless stated otherwise compounds containing an asymmetrically substituted carbon and/or sulfur atom have not been resolved;

(xii) where a synthesis is described as being analogous to that described in a previous example the amounts used are the millimolar ratio equivalents to those used in the previous example;

(xiii) any microwave reactions were carried out in a Personal Chemistry EMRYS™ Optimizer EXP microwave synthesizer;

(xiv) preparative high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Waters instrument using the following conditions:

Column: 30 mm x 15 cm Xterra Waters, C18, 5 mm

Solvent A: Water with 1% acetic acid or 2 g/l ammonium carbonate

Solvent B: Acetonitrile

Flow rate: 40 ml / min

67

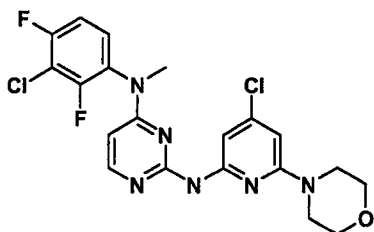
Run time: 15 minutes with a 10 minute gradient from 5-95% B
Wavelength: 254 nm
Injection volume 2.0-4.0 ml.

5 In addition, the following abbreviations have been used, where necessary:-

NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone;
DMA	N, N-dimethylacetamide;
DCM	Dichloromethane;
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide; and
10 Ether	diethyl ether.

Example 1

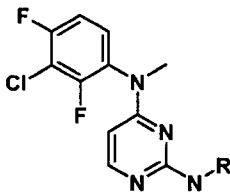
N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine



15 A mixture of 2-chloro-N-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-methyl-pyrimidin-4-amine (Method 6, 180 mg, 0.62 mmol), 4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-amine (Method 1, 138 mg, 0.65 mmol), potassium carbonate (1.72 g, 12.5 mmol), Pd2dba3 (18 mg, 0.031 mmol) and Xantphos (36 mg, 0.062 mmol) in toluene degassed with argon (15 ml) was
20 refluxed for 15 hours. After filtration, the solvent was removed under vacuum and the residue taken up in methylene chloride and purified on silica gel (1 to 4% MeOH in CH₂Cl₂) to give the title compound (230 mg, 79% yield) as a white solid. NMR Spectrum (500 MHz, DMSOd6) 3.35 (s, 3H), 3.37-3.47 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 4H), 6.30 (bs, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.02 (s, 1H).
25 Mass Spectrum: MH⁺ 467.

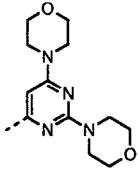
Example 2

The procedure described in Example 1 was repeated using the appropriate amino heterocycle. Thus were obtained the compounds described below.



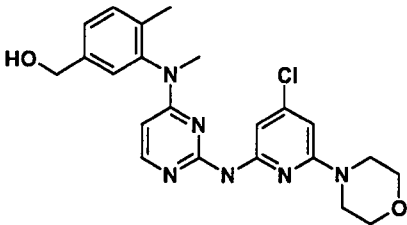
Example	Name	R (starting amine)	Molecular ion (MH ⁺)	NMR Spectrum
2.1	N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimorpholin-4-ylpyridin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine	 (Method 2)	518	3.24-3.30 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 3.64-3.69 (m, 8H), 5.93 (bs, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.17 (s, 1H)
2.2	N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(4,6-dimorpholin-4-ylpyridin-2-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine	 (Method 3)	518	3.10-3.20 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 7H), 3.64-3.72 (m, 8H), 5.82 (s, 1H), 5.92 (bs, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.22 (bs, 1H)
2.3	N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine	 (Method 4)	467	3.25-3.32 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.63-3.69 (m, 4H), 6.22 (bs, 1H), 7.03 (bs, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

69

2.4	N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine	 (Method 5)	519	3.34-3.42 (m, 7H), 3.53-3.67 (m, 12H), 6.03 (bs, 1H), 6.93 (bs, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.66 (s, 1H)
-----	---	---	-----	--

Example 3

[3-[[2-[(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol



5

Following the procedure described in Example 1, 2-chloro-N-[5-[(dimethyl-tert-butyl-silyl)oxymethyl]-2-methyl-phenyl]-N-methyl-pyrimidin-4-amine (Method 7, 180 mg, 0.48 mmol) and 4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-amine (Method 1, 107 mg, 0.50 mmol) were reacted to provide N-(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-N'-[5-[(dimethyl-tert-butyl-silyl)oxymethyl]-2-methyl-phenyl]-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine in 68% yield. NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) 0.09 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.48 (bs, 4H), 3.80 (bs, 4H), 4.72 (d, 2H), 5.48 (bs, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H). Mass Spectrum: MH⁺ 555.

N-(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-N'-[5-[(dimethyl-tert-butyl-silyl)oxymethyl]-2-methyl-phenyl]-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine (180 mg, 0.32 mmol) was dissolved in methanol (10 ml) and 2N hydrochloric acid was added (0.70 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 90 minutes and the solvent was evaporated. The residue was neutralized with a minimal amount of ammonium hydroxide and the mixture was extracted with methylene chloride. After evaporation, the residue was triturated in a mixture of diethyl ether and pentane to provide the title compound as a white solid (71 mg, 50% yield). NMR Spectrum (500 MHz, DMSO-d₆, 353 K) 2.11 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.49 (bs, 4H), 3.70 (bs, 4H), 4.53 (d, 2H), 4.96 (bs, 1H), 5.64 (bs, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.20 (s,

10

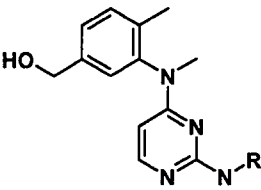
15

20

1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.41 (bs, 1H). Mass Spectrum: MH⁺ 441.

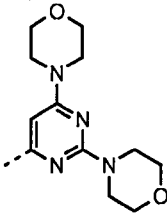
Example 4

5 The procedure described in Example 3 was repeated using the appropriate amino heterocycle. Thus were obtained the compounds described below.



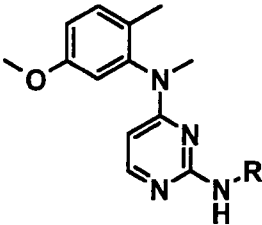
Example	Name	R (starting amine)	Molecular ion (MH ⁺)	NMR Spectrum
4.1	[3-[[2-[(2,6-dimorpholin-4-yl)pyridin-4-yl]amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol	 (Method 2)	492	2.08 (s, 3H), 3.32 (bs, 8H), 3.36 (s, 3H), 3.64-3.71 (m, 8H), 4.49 (d, 2H), 5.07 (t, 1H), 5.38 (bs, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.94 (bs, 1H)
4.2	[3-[[2-[(4,6-dimorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol	 (Method 3)	492	2.08 (s, 3H), 3.25 (bs, 3H), 3.34-3.44 (m, 8H), 3.63-3.74 (m, 8H), 4.49 (d, 2H), 5.22 (t, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.85 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H)
4.3	[3-[[2-[(2-chloro-6-morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol	 (Method 4)	441	2.08 (s, 3H), 3.37 (bs, 7H), 3.64-3.73 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 5.08 (bs, 1H), 5.44 (bs, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (bs, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.88 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H)

21

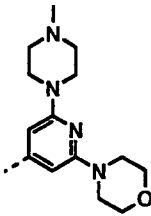
4.4	[3-[[2-[(2,6-dimorpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol	 (Method 5)	493	2.11 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.50 (bs, 4H), 4.59-4.76 (m, 12H), 4.53 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.91 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H)
-----	---	---	-----	---

Example 5

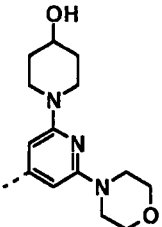
The procedure described in Example 1 was repeated using the appropriate amino heterocycle. Thus were obtained the compounds described below.



5

Example	Name	R (starting amine)	MH ⁺	NMR Spectrum
5.1 ^a	N4-(5-methoxy-2-methylphenyl)-N4-methyl-N2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)pyrimidine-2,4-diamine		505	2.06 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 4H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.85 (d, 1H)

92

5.2 ^b	1-(4-(4-((5-methoxy-2-methylphenyl)(methyl)amino)pyrimidin-2-ylamino)-6-morpholinopyridin-2-yl)piperidin-4-ol		506	1.28-1.42 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.87-3.02 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.64 (dddd, 1H), 3.58-3.71 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.92 (bs, 2H), 4.65 (d, 1H), 5.36 (bs, 1H), 6.64 (bs, 1H), 6.81 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.83 (bs, 1H), 9.08 (bs, 1H)
------------------	---	---	-----	--

^a : 2-chloro-N-(5-methoxy-2-methylphenyl)-N-methylpyrimidin-4-amine (190 mg, 0.72 mmol, method 10), 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-amine (210 mg, 0.76 mmol, method 8) were reacted as described in Example 1. Purification was done by HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions were evaporated to dryness to afford the desired product (65.0 mg, 17.88 %) as a pale yellow foam.

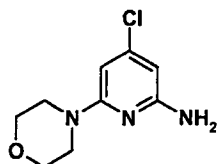
^b : 2-chloro-N-(5-methoxy-2-methylphenyl)-N-methylpyrimidin-4-amine (159 mg, 0.60 mmol, method 10), 1-(4-amino-6-morpholinopyridin-2-yl)piperidin-4-ol (140 mg, 0.50 mmol, method 9), were reacted as described in Example 1 except that after 4 hrs, more 2-chloro-N-(5-methoxy-2-methylphenyl)-N-methylpyrimidin-4-amine (66.3 mg, 0.25 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (23.03 mg, 0.03 mmol) and 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (29.1 mg, 0.05 mmol) were added and the reaction mixture was refluxed for an additional 4 hrs. Reaction mixture was eluted through a SCX-2 column (10g) with 1) dichloromethane, 2) methanol and 3) methanolic ammonia 7N. Desired fractions were collected and concentrated to dryness to afford a dark brown residue. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 100% ethyl acetate in dichloromethane. The solvent was evaporated to dryness and the resulting pale pink foam was further purified by preparative HPLC using a Waters X-Terra reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 ml / minute) using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium

23

carbonate) and acetonitrile as eluent to afford 1-(4-(4-((5-methoxy-2-methylphenyl)(methyl)amino)pyrimidin-2-ylamino)-6-morpholinopyridin-2-yl)piperidin-4-ol (40.0 mg, 15.73 %) as a pale yellow foam.

5 Method 1

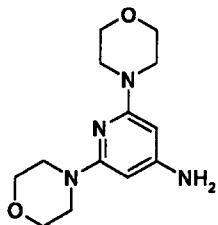
4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-amine



A mixture of 2-amino-4,6-dichloro-pyridine (900 mg, 5.52 mmol, described in Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1950, vol. 69, p. 673-690), morpholine (4.80 ml, 55.2 mmol) and DMSO (0.39 ml, 5.52 mmol) was heated on a Personal Chemistry EMRYST™ Optimizer EXP microwave synthesizer at 170°C for 30 minutes. After cooling, morpholine was removed in vacuo, the residue was treated with 30% ammonium hydroxide and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. Evaporation of the solvent and purification of the residue on silica gel (3 to 4% MeOH in CH₂Cl₂) provided 4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-amine (890 mg, 72% yield) and its isomer 6-chloro-4-morpholin-4-yl-pyridin-2-amine (190 mg, 16% yield). NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) 3.43-3.45 (m, 4H), 3.76-3.78 (m, 4H), 4.30 (bs, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.97 (s, 1H). Mass Spectrum: MH⁺ 214.

20 Method 2

2,6-dimorpholin-4-ylpyridin-4-amine

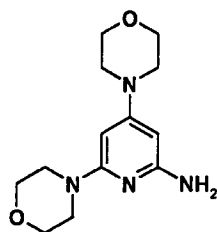


A mixture of 4-amino-2,6-dichloro-pyridine (900 mg, 5.52 mmol), morpholine (4.8 ml, 55.2 mmol) and DMA (1.0 ml, 11 mmol) was heated on a Personal Chemistry EMRYST™ Optimizer EXP microwave synthesizer at 240°C for 30 minutes. After cooling, morpholine was removed in vacuo, the residue was treated with 30% ammonium

hydroxide and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. Evaporation of the solvent and purification of the residue on silica gel (3% MeOH in CH₂Cl₂) followed by trituration in ether provided 2,6-dimorpholin-4-ylpyridin-4-amine (950 mg, 65% yield). NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) 3.39-3.42 (m, 8H), 3.77-3.79 (m, 8H), 3.91 (bs, 2H), 5.39 (s, 2H). Mass Spectrum: MH⁺ 265.

Method 3

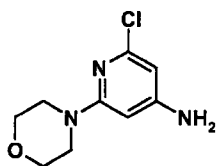
4,6-dimorpholin-4-ylpyridin-2-amine



A mixture of 2-amino-4,6-dichloro-pyridine (2.0 g, 12.2 mmol), morpholine (10.7 ml, 123 mmol) and DMSO (0.87 ml, 12 mmol) was heated on a Personal Chemistry EMRYSTTM Optimizer EXP microwave synthesisor at 220°C for 20 minutes. After cooling, morpholine was removed in vacuo, the residue was treated with 30% ammonium hydroxide and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. Evaporation of the solvent and purification of the residue on silica gel (3 to 4% MeOH in CH₂Cl₂) provided a gum that was triturated in ether to give 4,6-dimorpholin-4-ylpyridin-2-amine (900 mg, 28% yield). NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) 3.20-3.22 (m, 4H), 3.40-3.42 (m, 4H), 3.79-3.81 (m, 8H), 4.20 (bs, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.46 (s, 1H). Mass Spectrum: MH⁺ 265.

Method 4

2-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-4-amine

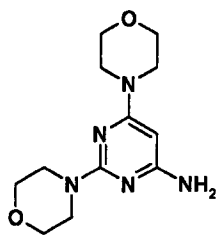


A mixture of 4-amino-2,6-dichloro-pyridine (2.0 g, 12.2 mmol), morpholine (10.7 ml, 123 mmol) and DMSO (0.87 ml, 12.3 mmol) was heated on a Personal Chemistry EMRYSTTM Optimizer EXP microwave synthesisor at 170°C for 1 hours. After cooling, morpholine

was removed in vacuo, the residue was treated with 30% ammonium hydroxide and the resulting mixture was extracted with methylene chloride. Evaporation of the solvent and purification of the residue on silica gel (2 to 3% MeOH in CH₂Cl₂) provided 2-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-4-amine (1.4 g, 53% yield). NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) 3.42-3.44 (m, 4H), 3.76-3.78 (m, 4H), 4.07 (bs, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.04 (s, 1H). Mass Spectrum: MH⁺ 214.

Method 5

2,6-dimorpholin-4-ylpyrimidin-4-amine



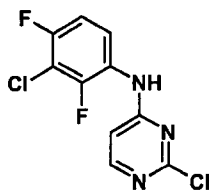
10

A mixture of 4-amino-2,6-dichloropyrimidine (1.64 g, 10.0 mmol), morpholine (8.7 ml, 100 mmol) and DMA (1.90 ml, 20 mmol) was heated at 180°C for 1 hour. After cooling, morpholine was removed in vacuo and the residue was purified on silica gel (2 to 4% MeOH in CH₂Cl₂) to provide 2,6-dimorpholin-4-ylpyrimidin-4-amine (2.1 g, 79% yield) as a white solid. NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) 3.45-3.49 (m, 4H), 3.71-3.75 (m, 12H), 4.37 (bs, 2H), 5.07 (s, 1H). Mass Spectrum: MH⁺ 266.

15

Method 6

2-chloro-N-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)pyrimidin-4-amine



20

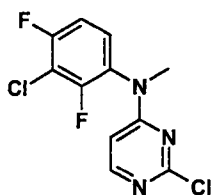
A mixture of 2,4-dichloropyrimidine (6.0 g, 40.5 mmol), 3-chloro-2,4-difluoroaniline (6.28 g, 38.5 mmol), diisopropylethylamine (9.16 ml, 52.7 mmol) and pentanol (20 ml) was refluxed for 24 hours. After concentration under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate and the solution washed with water, dried and concentrated. The crude material was triturated in methylene chloride and the white solid collected by

25

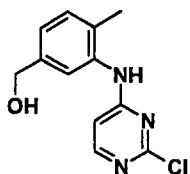
96

filtration to give 2.1 g of the desired product. The filtrate was concentrated and purified on silica gel (10 to 50% EtOAc in petroleum ether) to give another 1.9 g of material (total yield 4.0 g, 36%). NMR Spectrum (500 MHz, DMSO-d₆) 6.80 (d, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.95 (bs, 1H); Mass Spectrum MH⁺ 276.

5

2-chloro-N-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-methyl-pyrimidin-4-amine

Iodomethane (0.55 mL, 8.91 mmol) was added dropwise to a suspension of 2-chloro-N-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)pyrimidin-4-amine (2.45 g, 8.91 mmol) and Cs₂CO₃ (5.79 g, 17.8 mmol) in 15 mL acetonitrile and the mixture was stirred overnight. After evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in methylene chloride and the solution was filtered and evaporated. Purification of the residue on silica gel (10 to 30% EtOAc in petroleum ether) gave 2-chloro-N-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-methyl-pyrimidin-4-amine (2.20 g, 86%) as an oil which solidified on standing. NMR Spectrum (500 MHz, DMSO-d₆) 3.36 (s, 3H), 6.53 (bs, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 8.15 (bs, 1H); Mass Spectrum MH⁺ 290.

Method 7**[3-[(2-chloropyrimidin-4-yl)amino]-4-methyl-phenyl]methanol**

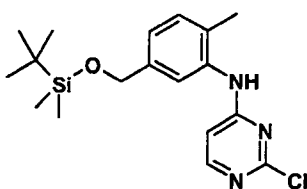
A mixture of 2,4-dichloropyrimidine (4 g, 27 mmol), (3-amino-4-methylphenyl)methanol (3.7 g, 27 mmol), triethylamine (4.13 mL, 29.7 mmol) in ethanol (20 mL) was refluxed for 18 hours. After concentration under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate and the solution was washed with water, dried and concentrated. The crude material was purified by chromatography on silica gel (eluant: 5% methanol in DCM). After collection of the fractions and evaporation of the solvent, the residue was stirred in

DCM (60 ml), filtered and dried under vacuum to give the title compound (2.6 g, 39%).

NMR Spectrum (500 MHz, DMSOd6) 2.15 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 5.18 (t, 1H), 6.44 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.55 (bs, 1H); Mass Spectrum MH^+ 250.

5

2-chloro-N-[5-[(dimethyl-tert-butyl-silyl)oxymethyl]-2-methyl-phenyl]pyrimidin-4-amine

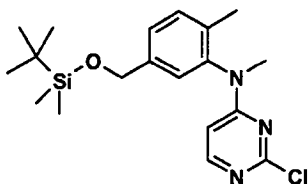


A mixture of [3-[(2-chloropyrimidin-4-yl)amino]-4-methyl-phenyl]methanol (20.0 g, 80.1 mmol), tert-butyldimethylsilyl chloride (18.1 g, 120 mmol) and imidazole (16.3 g, 240 mmol) in DMF (150 ml) was stirred at room temperature for 16 hours. After evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was taken in diethyl ether and washed with water. The organic phase was concentrated and purified on silica gel (10% EtOAc in CH_2Cl_2) to provide the title compound as a colorless oil (19.3 g, 66% yield). NMR Spectrum (500 MHz, DMSOd6) 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.52 (bs, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 9.57 (bs, 1H). Mass Spectrum MH^+ 364.

15

2-chloro-N-[5-[(dimethyl-tert-butyl-silyl)oxymethyl]-2-methyl-phenyl]-N-methyl-pyrimidin-4-amine

20



Iodomethane (0.85 ml, 13.7 mmol) was added dropwise to a suspension of 2-chloro-N-[5-[(dimethyl-tert-butyl-silyl)oxymethyl]-2-methyl-phenyl]pyrimidin-4-amine (5.0 g, 13.7 mmol) and Cs_2CO_3 (8.94 g, 27.5 mmol) in acetonitrile (30 ml) at room temperature. The mixture was stirred at 45°C for 3 hours. After evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in DCM and the solution was filtered and evaporated.

25

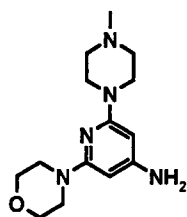
28

Purification of the residue by chromatography on silica gel (0 to 10% EtOAc in CH₂Cl₂) gave

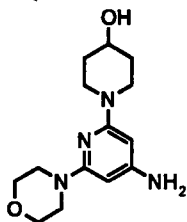
2-chloro-N-[5-[(dimethyl-tert-butyl-silyl)oxymethyl]-2-methyl-phenyl]-N-methyl-pyrimidin-4-amine (5.2 g, 100%) as an oil. NMR Spectrum (500 MHz, DMSO-d₆) 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 5.83 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.97 (d, 1H). Mass Spectrum MH⁺ 378.

Method 8

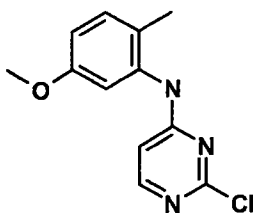
2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-amine



2-chloro-6-morpholinopyridin-4-amine (300 mg, 1.40 mmol, from method 4), n-methylpiperazine (3.11 mL, 28.08 mmol) were dissolved in DMA (2 mL) and heated in an autoclave at 190 °C for 20 hours. The reaction mixture was concentrated to dryness, diluted with dichloromethane, washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The aqueous layer was extracted with dichloromethane. The organic phases were combined, washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product as a dark orange oil. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions were evaporated to dryness to afford 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-amine (225 mg, 57.8 %) as a yellow foam. NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃): 2.33 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 4H), 3.38-3.43 (m, 4H), 3.44-3.50 (m, 4H), 3.76-3.81 (m, 4H), 3.86 (bs, 2H), 5.37 (d, 1H), 5.42 (d, 1H)

Method 9**1-(4-amino-6-morpholinopyridin-2-yl)piperidin-4-ol**

2-chloro-6-morpholinopyridin-4-amine (0.40 g, 1.87 mmol, from method 4) and 4-hydroxypiperidine (2.84 g, 28.08 mmol) were dissolved in DMA (3 mL) and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 250°C over a period of 1 hour and 10 minutes in a microwave reactor. The reaction mixture was quenched with water, saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated to afford the crude product as a dark orange oil. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Terra reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 ml / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 1-(4-amino-6-morpholinopyridin-2-yl)piperidin-4-ol (160 mg, 30.7 %) as a yellow crystalline solid. Mass Spectrum: $M+H^+$ 279. NMR Spectrum (500 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d): 1.45-1.57 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 4H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 5H), 5.56 (s, 1H), 5.64 (s, 1H)

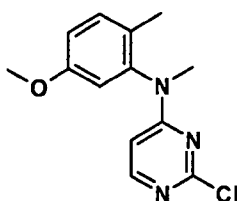
Method 10**2-chloro-N-(5-methoxy-2-methyl-phenyl)pyrimidin-4-amine**

A mixture of 2,4-dichloropyrimidine (6 g, 40 mmol), 5-methoxy-2-methylaniline (5.5 g, 40 mmol), triethylamine (6.2 ml, 44.6 mmol) in ethanol (60 ml) was refluxed for 18 hrs. After concentration under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate and the solution was washed with water, dried and concentrated. The crude product was



purified on silica gel (10 to 40% ethyl acetate in petroleum ether) to provide the title compound in 40% yield. NMR Spectrum (500 MHz, DMSOd6) 2.11 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.52 (bs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 9.49 (bs, 1H).

5 **2-chloro-N-(5-methoxy-2-methyl-phenyl)-N-methyl-pyrimidin-4-amine**

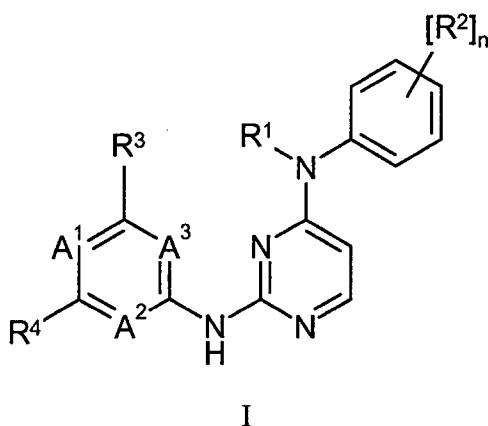


Iodomethane (1.1 ml, 17.7 mmol) was added dropwise to a suspension of 2-chloro-N-(5-methoxy-2-methyl-phenyl)pyrimidin-4-amine (4.0 g, 16.1 mmol) and Cs₂CO₃ (10.4 g, 32.1 mmol) in DMF (25 ml) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight. After evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in DCM and the solution was filtered and evaporated. Purification of the residue by chromatography on silica gel (10 to 40% EtOAc in petroleum ether) gave the title compound (3.7 g, 88%) as a viscous oil. NMR Spectrum (500 MHz, DMSOd6) 2.00 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.84 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.93 (d, 1H); Mass Spectrum MH⁺ 264.

81

Claims

1. A compound of Formula I



wherein:

one of A^1 , A^2 or A^3 is N, and the others are independently selected from CH or N;

R^1 is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by one or more substituent groups selected from $-OR^5$ (wherein R^5 is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl), cyano, halo, or $-NR^6R^7$ (where R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, (1-2C)alkyl or (1-2C)alkanoyl);

n is 0, 1, 2 or 3;

each R^2 group present is independently selected from (1-2C)alkyl, (1-2C)alkoxy, fluoro, chloro, cyano, hydroxy(1-2C)alkyl, or a group of sub-formula:



where Q is selected from $-CO-$, $-NR^a$, $-NR^a-CO-$, $-NR^a-COO-$, NR^aCONR^b , $-CONR^a$, $-S(O)_z-$ (where z is 0, 1 or 2); $-SO_2NR^a$, and $-NR^aSO_2-$, R^a and R^b are each independently selected from hydrogen or methyl, and R^8 is hydrogen or (1-2C)alkyl;

R^3 is selected from:

- (v) hydrogen, halo, nitro, cyano, or hydroxy;
- (vi) an optionally substituted (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, or (2-6C)alkynyl group wherein the optional substituents are selected from: cyano; halo; a group of sub-formula:



wherein W is selected from $-O-$, $-S(O)_p-$ (where p is 0, 1 or 2), $-CO-$, $-NR^bCO-$, $-CONR^b$, $-NR^bCONR^b$, $-SO_2NR^b$,

$-\text{NR}^b\text{SO}_2-$, or $-\text{NR}^b\text{COO}-$;

R^b is selected from hydrogen or (1-2C)alkyl;

and R^9 is selected from hydrogen or (1-4C)alkyl;

or $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, where R^{10} and R^{11} are independently selected from hydrogen, or (1-2C)alkyl, or R^{10} and R^{11} are linked to form a 4, 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{10} and R^{11} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO and SO_2 group, and wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, (1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl;

- (vii) a group $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, wherein R^{12} and R^{13} are each independently selected from hydrogen or (1-6C)alkyl, or R^{12} and R^{13} are linked to form a 4, 5, 6 or 7-membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{12} and R^{13} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO and SO_2 group, and wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, (1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl;

- (viii) a group of formula (II):

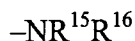


wherein X is selected from $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$ (where p is 0, 1 or 2), $-\text{CO}-$,

$-\text{NR}^c\text{CO}-$, $-\text{CONR}^c-$, $-\text{NR}^c\text{COO}-$, and $-\text{NR}^c\text{SO}_2-$,

where R^c is selected hydrogen or (1-2C)alkyl;

R^{14} is a (1-4C)alkyl group which is optionally substituted by halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkoxy, or R^{14} is



where R^{15} and R^{16} are independently selected from hydrogen,

(1-2C)alkanoyl or (1-2C)alkyl, or R^{15} and R^{16} are linked to form a 4, 5, 6

or 7-membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{15} and R^{16} are attached, one or two further

heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO and SO_2 group, and

wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo, hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl,

(1-4C)alkoxy, (1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl,

(1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom is

optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl,

(1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl; or

(v) a 4-7 membered heterocyclic group which is linked via a carbon atom;

R^4 is a group $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, wherein R^{17} and R^{18} are linked to form a 4, 5, 6 or 7 membered heterocyclic ring which optionally comprises, in addition to the nitrogen atom to which R^{17} and R^{18} are attached, one or two further heteroatoms selected from O, N or S, and wherein any S atoms that are present may be optionally oxidised to form an SO or SO_2 group, and wherein any carbon atom present in the ring is optionally substituted by oxo, halo,

hydroxy, cyano, (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy,

(1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkanoyl, (1-4C)alkanesulfonyl, (1-4C)alkoxycarbonyl,

(1-6C)alkylaminocarbonyl or di-(1-6C)alkylaminocarbonyl and any available nitrogen atom present in the ring is optionally substituted by (1-4C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl,

(1-2C)alkoxy-(1-4C)alkyl, or (1-4C)alkanoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

84

2. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A¹ is N and A² and A³ are CH;

A² is N and A¹ and A³ are CH; or

5 A¹ and A² are N and A³ is CH.

3. A compound according to Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A¹ is N and A² and A³ are CH.

10 4. A compound according to any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹ represents (1-4C)alkyl.

5. A compound any one of Claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is 2 or 3 and each R² group present is independently selected from
15 methyl, fluoro, chloro, hydroxymethyl or methoxy.

6. A compound according to any one of Claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R³ is selected from a nitrogen linked piperidinyl, piperazinyl or morpholinyl ring and wherein any carbon atom present in the ring is
20 optionally substituted by hydroxy and the available nitrogen atom present in the piperazinyl ring is optionally substituted by methyl.

7. A compound according to any one of Claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁴ represents morpholinyl.

25

8. A compound according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is:

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

30 N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimorpholin-4-ylpyridin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(4,6-dimorpholin-4-ylpyridin-2-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

5 N'-(3-chloro-2,4-difluoro-phenyl)-N-(2,6-dimorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-N'-methyl-pyrimidine-2,4-diamine;

[3-[[2-[(4-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

10 [3-[[2-[(2,6-dimorpholin-4-ylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

3-[[2-[(4,6-dimorpholin-4-ylpyridin-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

[3-[[2-[(2-chloro-6-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

15 [3-[[2-[(2,6-dimorpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-methyl-amino]-4-methyl-phenyl]methanol;

N4-(5-methoxy-2-methylphenyl)-N4-methyl-N2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-morpholinopyridin-4-yl)pyrimidine-2,4-diamine; or

20 1-(4-(4-((5-methoxy-2-methylphenyl)(methyl)amino)pyrimidin-2-ylamino)-6-morpholinopyridin-2-yl)piperidin-4-ol.

9. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

25

10. A compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

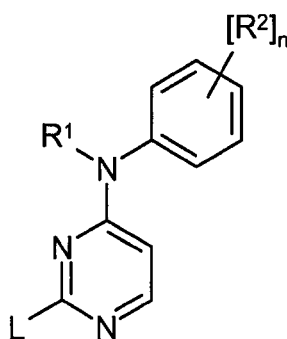
30

11. A compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer.

GB

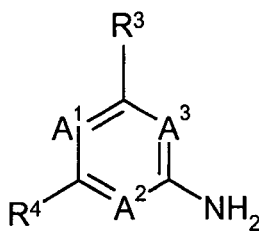
12. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

13. A process for the manufacture of a compound of Formula I as defined in any one of
5 Claims 1 to 8 which comprises reacting a compound of Formula (VII),



(VII)

wherein L is halogen and any functional groups are optionally protected,
with a compound of Formula (VI),



(VI)

and thereafter, if necessary:

(i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);

(ii) removing any protecting groups; and/or

(iii) forming a salt thereof.

DERIVADOS DE N'-(FENIL) - N-(MORFOLIN-4-IL-PIRIDIN-2-IL) - PIRIMIDINA-2,4-DIAMINA COMO INHIBIDORES DEL EPHB QUINASA PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES PROLIFERATIVAS

5

El presente invento se relaciona con derivados novedosos de pirimidina, con composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados y con su uso en terapia, en particular en la prevención y tratamiento de cáncer, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

10 Muchos de los regímenes de tratamiento para enfermedades de proliferación celular tal como la psoriasis y el cáncer utilizan compuestos que inhiben la síntesis del ADN. Tales compuestos generalmente son tóxicos para todas las células, pero sus efectos tóxicos sobre células de rápida división, tales como las células tumorales, pueden ser benéficos. En años recientes se ha descubierto que una célula puede volverse cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncógeno, es decir un gen el cual ante 15 activación, lleva a la formación de células tumorales malignas (Bradshaw, Mutagénesis 1986,1, 91) . Varios de estos oncógenos dan origen a la producción de péptidos los cuales son receptores para factores de crecimiento. La activación del receptor de factor de crecimiento produce un aumento en la proliferación celular. Por ejemplo, se sabe que varios oncógenos codifican enzimas tirosinquinasa y que ciertos receptores del factor de crecimiento también son enzimas 20 tirosinquinasa (Yarden, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen, Ann. Reports en Med. Chem., 1989, Chpt. 13) .

Los receptores tirosinquinasas juegan un papel importante en la transmisión de señales bioquímicas, las cuales inician una variedad de respuestas celulares - incluyendo proliferación, supervivencia y migración celular. Estas son enzimas grandes que se extienden sobre la 25 membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento, tal como el factor de crecimiento epidérmico (FCE) , y una porción intracelular la cual funciona como una quinasa para fosforilar amino ácidos de tirosina en proteínas y así influenciar la proliferación celular. Se conoce un gran número de los receptores tirosinquinasas (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60 43- 73) y se clasifican sobre la base de la familia de 30 factores de crecimiento que se unen al dominio extracelular. Esta clasificación incluye receptores tirosinquinasas Clase I comprendiendo la familia FCE de los receptores tirosinquinasa tal como

88

los receptores FCE, TGF α , Neu y erbB, receptores tirosinquinasa Clase II comprendiendo la familia de insulina de los receptores tirosinquinasa tales como los receptores de insulina e IGF1 y receptor relacionado con insulina (IRR) , y receptores tirosinquinasa Clase III comprendiendo la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) de los receptores tirosinquinasa
5 tales como los receptores PDGF α , PDGF β y el factor estimulante de colonias 1 (CSF1) .

La familia Eph es la mayor familia conocida de los receptores tirosinquinasa, con 14 receptores y 8 ligandos de efrina semejantes identificados en mamíferos (citados en Kullander y Klein, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2002, 3, 475- 486) . La familia de receptores además se subdivide en dos sub- familias definidas ampliamente por homología de dominios
10 extracelulares y afinidad hacia un tipo de ligando particular. En general, todos los receptores Eph contienen un dominio de tirosinquinasa intracelular y un dominio tipo Ig extracelular con una región rica en cisteína con 19 cisteínas conservadas y dos dominios de fibronectina tipo III. La clase A de receptores Eph consta de 8 receptores denominados EphA1- 8, los cuales generalmente se fijan a su clase semejante (cognados) de efrinas A de ligandos denominados
15 efrina A 1- 5. La clase B consta de 6 receptores denominados EphB1- 6, los cuales se fijan a sus ligandos efrina B semejantes denominados efrinaB1- 3. Los ligandos de receptores Eph son inusuales y difieren con la mayoría de otros ligandos de receptores tirosinquinasa en que estos también se fijan a células, vía un enlace de glicosilfosfatidilinositol en ligandos de efrinaA o una región de transmembrana integral en ligandos de efrinaB. La unión del ligando de efrina al
20 receptor Eph induce un cambio de conformación dentro del dominio intracelular Eph que permite la fosforilación de residuos de tirosina dentro de una región de juxtamembrana auto- inhibitoria, lo cual alivia esta inhibición de sitio catalítico y permite la fosforilación adicional para estabilizar la conformación activa y generar más sitios de atracadero para efectores de señalización corriente abajo.

25 Además, la evidencia indica que la señalización de Eph/efrina puede regular otras respuestas celulares, tales como la proliferación y supervivencia.

Existe evidencia creciente que la señalización de receptores Eph puede contribuir a tumorigénesis en una amplia variedad de cánceres humanos, ya sea sobre células tumorales directamente o indirectamente vía modulación de vascularización. Por ejemplo, muchos
30 receptores Eph son sobre- expresados en varios tipos tumorales (Citados en Surawska, Cytokine & Growth Factor Reviews, 2004, 1_5, 419- 433, Nakamoto y Bergemann, Microscopy Res y

49

Technique, 2002, 59, 58- 67) . La expresión de receptores EphB, incluyendo el EphB4, es regulada de manera positiva en tumores tales como neuroblastomas, leucemias, mama, hígado, pulmón y colon. Además, varios estudios *in vitro* e *in vivo* particularmente relacionados con EphB4 han indicado que la sobre- expresión de receptores Eph en células de cáncer puede
5 conferir fenotipos tumorigénicos tales como proliferación e invasión, consistentes con el rol especulado en oncogénesis.

Por ejemplo, la inhibición de la expresión del EphB4 utilizando oligodesoxinucleótidos de interferencia de ARN o antisentido inhibió la proliferación, supervivencia e invasión de células de cáncer de próstata PC3 en un modelo de xenoinjerto *in vitro* e *in vivo* (Xia, Cáncer Res., 2005,
10 65, 4623- 4632.

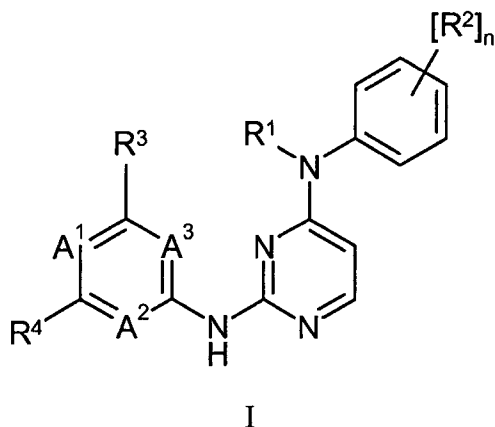
Además del rol obligatorio de receptores Eph sobre células tumorales, existe buena evidencia que el EphB4 puede contribuir a la vascularización tumoral (Revisada en Brantley-Sieders, Current Pharmaceutical Design, 2004, 10, 3431- 3442, Cheng, Cytokine y Growth Factor Reviews, 2002,13, 75- 85) . Miembros de la familia Eph incluyendo EphB4 son
15 expresados sobre células endoteliales. Estudios transgénicos han mostrado que la alteración de EphB4 (Gerety, Molecular Cell, 1999, 4, 403- 414) o su ligando efrinaB2 (Wang, Cell, 1998, 93, 741- 753) produce letalidad embrionica asociada con defectos de modelación vascular consistentes con un rol crítico en desarrollo de vasos. La activación EphB4 proliferación y migración celular endotelial *in vitro* (Steinle, J. Biol. Chem., 2002, 277, 43830- 43835) .

Además, se ha mostrado que la inhibición de señalización EphB4 utilizando dominios extracelulares solubles de EphB4 inhibe el crecimiento celular y angiogénesis en estudios de xenoinjerto *in vivo* (Martiny- Baron, Neoplasia, 2004, 6, 248- 257, Kertesz, Blood, 2005, Pre-
20 publicado en línea) .

Por consiguiente se ha reconocido que un inhibidor de receptores Eph, particularmente
25 EphB4, debe ser de valor como un inhibidor selectivo de la proliferación y supervivencia de células tumorales bien sea al atacar las células tumorales directamente o a través de sus efectos sobre vascularización tumoral. Así, tales inhibidores deben ser agentes terapéuticos valiosos para la contención y/o tratamiento de enfermedad tumoral.

Los solicitantes han encontrado que ciertos compuestos de pirimidina son útiles en la
30 inhibición de EphB4 y por lo tanto pueden ser útiles en terapia para el tratamiento de estados patológicos en los cuales la actividad EphB4 aumentada está implicada.

Según un primer aspecto del invento, se proporciona un compuesto de la Fórmula I



en donde:

5 uno entre A^1 , A^2 o A^3 es N, y los otros son independientemente seleccionados a partir de CH o N; R^1 es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados a partir de - OR^5 (en donde R^5 es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo), ciano, halo, o - NR^6R^7 (donde R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, (1- 2C) alquilo o

10 (1- 2C) alcanoilo);

n es 0, 1, 2 o 3;

cada grupo R_2 presente es independientemente seleccionado a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, hidroxil(1- 2C) alquilo, o un grupo de la sub- fórmula:

- $Q-R^8$ donde Q es seleccionado a partir de - $CO-$, - NR^a- , - NR^a-CO- , - NR^a-COO- ,

15 NR^aCONR^b , - $CONR^a$, - $S(0)_z$ (donde z es 0, 1 o 2); - SO_2NR^a , y - NR^aSO_2 , R^a y R^b son

cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o metilo, y R es hidrógeno o (1- 2C) alquilo; R^3 es seleccionados a partir de:

(i) hidrógeno, halo, nitro, ciano, o hidroxilo;

(ii) un grupo (1- 6C) alquilo, (2- 6C) alquenoilo, o (2- 6C) alquinoilo en donde los

20 sustituyentes opcionales son seleccionados a partir de: ciano; halo; un grupo de la sub- fórmula:

- $W-R^9$

en donde W es seleccionado a partir de - $O-$, - $S(0)_p$ (donde p es 0, 1 o 2), -

$CO-$, - NR^bCO- , - $CONR^b$, - NR^bCONR^b , - SO_2NR^b , - NR^bSO_2 , o - NR^bCOO- ; R es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo; y R^9 es seleccionado a partir de

pl

hidrógeno o (1- 4C) alquilo;

o - $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, o (1- 2C) alquilo, o R^{10} y R^{11} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos,

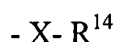
5 uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO o SO_2 , y en donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es opcionalmente sustituido por oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo, hidroxilo(1- 4C) alquilo (1- 4C) alcoxilo, (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo (1- 4C) alcanilo, (1- 4C) alcanosulfonilo, (1- 4C) alcoxilocarbonilo, (1- 10 6C) alquilaminocarbonilo o

di- (1- 6C) alquilaminocarbonilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo hidroxilo(1- 4C) alquilo (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo;

(iii) un grupo $\text{-NR}^{12}, \text{R}^{13}$, en donde R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente 15 seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 6C) alquilo o R^{12} y R^{13} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de al cual R^{12} y R^{13} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO o SO_2 , y en donde cualquier átomo de carbono presente en el 20 anillo es opcionalmente sustituido por oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo hidroxilo(1- 4C) alquilo (1- 4C) alcoxilo, (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo (1- 4C) alcanilo, (1- 4C) alcanosulfonilo, (1- 4C) alcoxilocarbonilo, (1- 6C) alquilaminocarbonilo o

di- (1- 6C) alquilaminocarbonilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo hidroxilo(1- 4C) alquilo (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo; 25

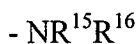
(iv) un grupo de fórmula (II) :



en donde X es seleccionado a partir de - O- , - S(0)_p - (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - $\text{NR}^c\text{CO-}$, - CONR^c - , - $\text{NR}^c\text{COO-}$, y - NR^cSO_2 - , donde R^c es hidrógeno seleccionado o (1- 2C) alquilo; 30

R^{14} es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo,

ciano, (1- 4C) alcoxilo, o R^{14} es



donde R^{15} y R^{16} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, (1- 2C) alcanoilo o (1- 2C) alquilo, o R^{15} y R^{16} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7

5 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo al cual R^{15} y R^{16} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO y SO₂, y en donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es opcionalmente sustituido por oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo hidroxilo(1- 4C) alquilo (1- 4C) alcoxilo, (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo (1- 4C) alcanoilo, (1- 4C) alcanosulfonilo, (1- 4C) alcoxilocarbonilo, (1- 10 6C) alquilaminocarbonilo o di- (1- 6C) alquilaminocarbonilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo, hidroxilo(1- 4C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; o

(v) un grupo heterocíclico de 4- 7 miembros el cual está enlazado a través de un átomo 15 de carbono; R^4 es un grupo - $NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} y R^{18} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo al cual R^{17} y R^{18} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO o SO₂, y en donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es 20 opcionalmente sustituido por oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo, hidroxilo(1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcoxilo, (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcanoilo, (1- 4C) alcanosulfonilo, (1- 4C) alcoxilocarbonilo, (1- 6C) alquilaminocarbonilo o di- (1- 6C) alquilaminocarbonilo y cualquier 25 átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo, hidroxilo(1- 4C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo- (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se debe entender que, en lo que respecta a ciertos de los compuestos de la Fórmula I definidos anteriormente pueden existir en formas racémicas u ópticamente activas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, el invento incluye en su definición cualquier forma 30 racémica u ópticamente activa la cual posee la actividad antes mencionada. La síntesis de las formas ópticamente activas se puede realizar mediante técnicas estándares de química orgánica

bien conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de inicio ópticamente activos o mediante la resolución de una forma racémica. De manera similar, la actividad antes mencionada se puede evaluar utilizando las técnicas de laboratorio estándares citadas más adelante.

5 Se debe entender que ciertos compuestos de la Fórmula I definidos anteriormente pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. En particular, el tautomerismo puede afectar cualquiera de los grupos heterocíclicos que llevan 1 o 2 sustituyentes oxo. También se debe entender que el presente invento incluye en su definición cualquier forma tautomérica o una mezcla de la misma, la cual posee la actividad antes mencionada y no es para ser limitada meramente a cualquier
10 forma tautomérica utilizada dentro de las ilustraciones de fórmulas o citada en los Ejemplos.

Se debe entender que ciertos compuestos de la Fórmula I anterior pueden existir en formas no solvatadas así como también formas solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. También se debe entender que el presente invento incluye todas estas formas solvatadas que poseen actividad anticancerígena o antitumoral.

15 También se debe entender que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que el presente invento incluye todas estas formas que poseen actividad anticancerígena o antitumoral.

Además se debe entender que cualquier grupo R^2 que esté presente sobre la fracción fenilo del grupo anilina que está localizado en la posición 4 sobre el anillo de pirimidina puede
20 estar localizado en cualquier posición disponible sobre dicha fracción de fenilo. Cuando múltiples grupos R^2 están presentes, cada grupo R^2 puede ser igual o diferente.

En esta especificación el término genérico "alquilo" incluye grupos tanto de cadena lineal como ramificada tal como propilo, isopropilo y tert- butilo. Sin embargo las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal
25 únicamente, las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Una convención análoga aplica a otros términos genéricos, por ejemplo (1- 4C) alcoxilo incluye metoxilo, etoxilo e isopropoxilo.

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

30 El término "anillo heterocíclico" o "grupo heterocíclico" a menos que se defina lo contrario en la presente, se refiere a anillos monocíclicos saturados, parcialmente saturados o no saturados que

contienen 4, 5, 6 o 7 átomos cíclicos en donde al menos uno de tales átomos, y apropiadamente a partir de 1- 4 o dichos átomos, es un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre o nitrógeno. Donde estos no son saturados, pueden ser aromáticos, y tales anillos se describen como grupos "heteroarilo".

5 En compuestos particulares del invento, "anillos heterocíclicos" son anillos monocíclicos saturados que contienen 4, 5, 6 o 7 átomos cíclicos, y especialmente 5 o 6 átomos cíclicos.

Ejemplos y valores apropiados del término "anillo heterocíclico" utilizados en la presente son pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolin- 4- ilo, tiomorfolin- 4- ilo, 1,4- oxazepan- 4- ilo, diazepanilo y oxazolidinilo.

10 Ejemplos de anillos de "heteroarilo" incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo.

15 Compuestos novedosos particulares del invento incluyen, por ejemplo, compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se afirme lo contrario, cada R^1 , n, R^2 , R^3 o R^4 tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente o en los párrafos (1) a (40) luego en la presente:-

(1) R^1 es (1- 4C) alquilo;

(2) R^1 es seleccionado a partir de metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2- metilpropilo o ciclopropilmetilo;

20 (3) R^1 es seleccionado a partir de metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilmetilo;

(4) R^1 es metilo;

(5) R^1 es isopropilo;

(6) R^1 es ciclopropilmetilo;

(7) R^1 es etilo;

25 (8) n es 1, 2 o 3;

(9) n es 2 o 3;

(10) n es 1;

(11) n es 2;

(12) n es 3;

30 (13) cada grupo R^2 presente es independientemente seleccionados a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcóxido, fluoro, cloro, ciano, hidróxido(1- 2C) alquilo, o un grupo de la sub- fórmula:

- Q- R⁸

donde Q es seleccionado a partir de - NR^a- CO- , - S(O)_z- (donde z es 0, 1 o 2) ; R^a es seleccionado a partir de hidrógeno o metilo, y R⁸ es hidrógeno o (1- 2C) alquilo;

(14) cada grupo R² presente es independientemente seleccionados a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, hidroxilo(1- 2C) alquilo, o un grupo de la sub- fórmula:

- Q- R⁸

donde Q es seleccionado a partir de - NR^a- CO- , - S(O)_z- (donde z es 0, 1 o 2) ; R^a es seleccionado a partir de hidrógeno o metilo, y R⁸ es hidrógeno o (1- 2C) alquilo;

(15) cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de metilo, fluoro, cloro, hidroxilometilo, metoxilo, acetamido, o metiltio;

(16) cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de metilo, fluoro, cloro, hidroxilometilo, o metoxilo;

(17) cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de fluoro o cloro;

(18) cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de metilo o hidroxilometilo;

(19) cada grupo R² presente es metilo;

(20) cada grupo R² presente en hidroxilmetilo;

(21) cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de acetamido o metoxilo;

(22) cada grupo R² presente es metoxilo;

(23) R³ es seleccionado a partir de:

(i) hidrógeno, halo, nitro, ciano, o hidroxilo;

(ii) un grupo (1- 6C) alquilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son seleccionados a partir de ciano, halo, o un grupo de la sub- fórmula:

- W- R⁹

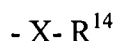
en donde W es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - NR^bCO- , o - CONR^b- ; R^b es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo;

y R⁹ es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 4C) alquilo; o - NR¹⁰R¹¹ donde R¹⁰ y R¹¹ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, (1- 2C) alcanoilo o (1- 2C) alquilo, o R¹⁰ y R¹¹ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁰ y R¹¹ están unidos, uno o

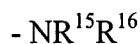
dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo;

(iii) un grupo $-NR^{12}R^{13}$, en donde R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 6C) alquilo o R^{12} y R^{13} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros el cual comprende, además del átomo al cual R^{12} y R^{13} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo; o

(iv) un grupo de la fórmula (II) :



en donde X es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - NR^cCO- , - CONR^c- , o - NR^cCOO- , donde R^c es hidrógeno seleccionado o (1- 2C) alquilo; R^{14} es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alcoxilo, o R^{14} es



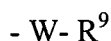
donde R^{15} y R^{16} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, (1- 2C) alcanilo o (1- 2C) alquilo, o R^{15} y R^{16} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo al cual R^{15} y R^{16} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo;

(24) R^3 es seleccionado a partir de:

(i) hidrógeno, halo, ciano, o hidroxilo;

(ii) un grupo (1- 4C) alquilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes

opcionales son seleccionados a partir de ciano, halo,
un grupo de la sub- fórmula:

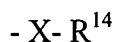


en donde W es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , -

- 5 NR^bCO- , o - CONR^b- ; R^b es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo y R⁹ es
seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 4C) alquilo; o - NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ son
independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, o R¹⁰ y R¹¹ son
enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente
comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁰ y R¹¹ están unidos, uno o dos
10 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es
opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos
sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, o (1- 4C) alquilo y cualquier
átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C)
alquilo;

- 15 (iii) un grupo -NR¹²R¹³, en donde R¹² y R¹³ son cada independientemente
seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 6C) alquilo o R¹² y R¹³ son enlazados para formar un
anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo al cual R¹² y R¹³ están
unidos, el anillo opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a
partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de
20 carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo,
hidroxilo, ciano, o (1- 4C) alquilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo
es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo; o

- (iv) un grupo de la fórmula (II) :



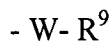
- 25 en donde X es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , o - CONR^c,
donde R^c es hidrógeno seleccionado o (1- 2C) alquilo;

R¹⁴ es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo,
ciano, (1- 4C) alcoxilo;

- (25) R³ es seleccionado a partir de:

- 30 (i) hidrógeno, halo, o ciano;
(ii) un grupo opcionalmente sustituido (1- 2C) alquilo en donde los sustituyentes

opcionales son seleccionados a partir de ciano, halo, un grupo de la sub- fórmula:



en donde W es seleccionado a partir de -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2), -CO-, -NR^bCO-, o -CONR^b-; R^b es seleccionado a partir de hidrógeno o (1-2C) alquilo y R⁹ es seleccionado a partir de hidrógeno o (1-4C) alquilo; o -NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1-2C) alquilo), o R¹⁰ y R¹¹ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁰ y R¹¹ están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, o (1-4C) alquilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1-4C) alquilo;

(iii) un grupo -NR¹²R¹³, en donde R¹² y R¹³ son cada independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1-6C) alquilo o R¹² y R¹³ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo al cual R¹² y R¹³ están unidos, el anillo opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, o (1-4C) alquilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1-4C) alquilo; o

(iv) un grupo de la fórmula (II) :-



en donde X es seleccionado a partir de -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2), o -CONR^c-, donde R^c es hidrógeno seleccionado o (1-2C) alquilo;

R¹⁴ es un grupo (1-4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, ciano, (1-4C) alcoxilo;

(26) R³ es un grupo -NR¹²R¹³, en donde R¹² y R¹³ son cada independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1-6C) alquilo o R¹² y R¹³ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo de nitrógeno al cual R¹² y R¹³ están unidos, el anillo opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre

cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo;

5 (27) R^3 es halo tal como cloro;

(28) R^3 es a un grupo heterocíclico de 4- 7 miembros el cual está enlazado a través de un átomo de carbono;

(29) R^3 es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual está enlazado a través de un átomo de carbono;

10 (30) R^3 es un grupo heteroarilo de 5- 6 miembros el cual está enlazado a través de un átomo de carbono;

(31) R^3 es seleccionado a partir de carbono enlazado a pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazolidinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo;

(31.1) R^3 es seleccionado a partir de un nitrógeno enlazado a un anillo de piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, en donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es opcionalmente sustituido por hidroxilo y el átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo de piperazinilo es opcionalmente sustituido por metilo;

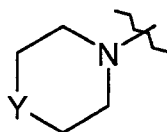
20 (32) R^4 es un grupo - $NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} y R^{18} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R^{17} y R^{18} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO o SO₂, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo, hidroxilo(1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo;

25 (33) R^4 es un grupo - $NR^{17}R^{18}$, en donde R^{17} y R^{18} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al

100
cual R^{17} y R^{18} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, o (1-4C) alquilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1-4C) alquilo,

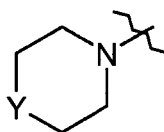
5 hidroxi(1-4C) alquilo o (1-4C) alcanilo;

(34) R^4 es un grupo de la fórmula:



10 en donde Y es seleccionado a partir de O, S, NR^y , o CR^z , donde R^y es seleccionado a partir de hidrógeno, (1-2C) alquilo, hidroxi(1-2C) alquilo, (1-2C) alcoxi(1-2C) alquilo, o (1-2C) alcanilo, y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno, hidroxilo, (1-2C) alquilo, hidroxi(1-2C) alquilo, (1-2C) alcoxi(1-2C) alquilo, o (1-2C) alcanilo;

(35) R^4 es un grupo de la fórmula:



15 en donde Y es seleccionado a partir de O, NR^y , o CR^z , donde R^y es seleccionado a partir de hidrógeno o (1-2C) alquilo, y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno o hidroxilo;

(36) R^4 es seleccionado a partir de morfolin-4ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o 4-hidroxilopiperidin-1-ilo;

(37) R^4 es morfolin-4-ilo;

(38) A^1 o A^2 es nitrógeno;

20 (39) A^2 o A^3 es CH;

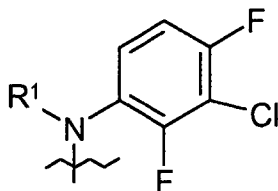
(40) A^1 es nitrógeno y A^2 y A^3 son CH.

En un grupo particular de compuestos de la Fórmula I, R^1 es un grupo alquilo como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores. En un grupo adicional de compuestos del invento, R^1 es metilo.

25 En un grupo adicional de compuestos de la Fórmula I, n es un entero seleccionado de 0, 1, 2 o 3, y cada grupo R^2 que puede estar presente es como se definió en cualquiera de los párrafos (13) a (22) anteriores. En un grupo particular de compuestos del invento, cada grupo R^2 presente es como se definió en cualquiera de los párrafos (15) a (22) anteriores.

En un sub- grupo adicional de compuestos del invento, n es 3 y cada grupo R² es seleccionado a partir de fluoro o cloro.

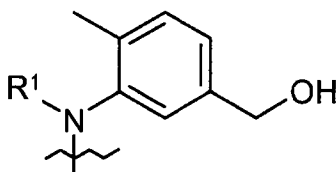
En un grupo adicional de compuestos, la anilina en la posición 4 del anillo de pirimidina tiene la siguiente estructura:



en donde R¹ tiene cualquiera de las definiciones divulgadas en la presente.

En un sub- grupo adicional de compuestos, n es 2 y cada grupo R² presente es seleccionado a partir de metilo o hidroxilometilo.

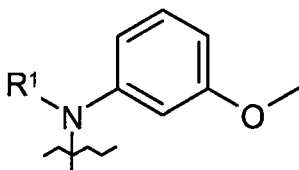
En un grupo adicional de compuestos, la anilina en la posición 4 del anillo de pirimidina tiene la siguiente estructura:



en donde R¹ tiene cualquiera de las definiciones divulgadas en la presente.

En un sub- grupo adicional de compuestos, n es 1 y el grupo R² presente es metoxilo.

En un grupo adicional de compuestos, la anilina en la posición 4 del anillo de pirimidina tiene la siguiente estructura:



en donde R¹ tiene cualquiera de las definiciones divulgadas en la presente.

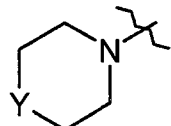
En un grupo particular adicional de compuestos del invento, R³ es como se definió en cualquiera de los párrafos (23) a (27) anteriores, y es especialmente como se definió en párrafos (25), (26) o (27) anteriores.

En un grupo particular de compuestos del invento, R⁴ es como se definió en cualquiera de los párrafos (32) a (37) anteriores. En un grupo particular adicional de compuestos del invento, R⁴ es como se definió en cualquier párrafo (36) o (37). De manera apropiada, R⁴ es morfolin-

102

4ilo.

En un grupo de compuestos de la Fórmula I, n, R¹ y R³ tienen cualquiera de las definiciones divulgadas en la presente antes, R⁴ es un grupo de la fórmula:

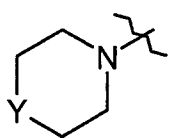


5 en donde Y es - NR^y-, y R^y es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, y cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, hidroxilo(1- 2C) alquilo, o un grupo de la sub- Fórmula:



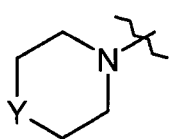
10 donde Q es seleccionado a partir de - CO- , - NR^a- , o - S(O)_z- (donde z es 0, 1 o 2) ; R^a es seleccionado a partir de hidrógeno o metilo, y R⁸ es hidrógeno o (1- 2C) alquilo.

En un grupo adicional de compuestos de la Fórmula I, R⁴ es un grupo de la fórmula:



15 en donde Y es - NR^y-, y R^y es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, y cada grupo R² presente es independientemente seleccionados a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, o hidroxilo(1- 2C) alquilo.

En un sub- grupo de compuestos de la Fórmula I, R⁴ es un grupo de la fórmula:



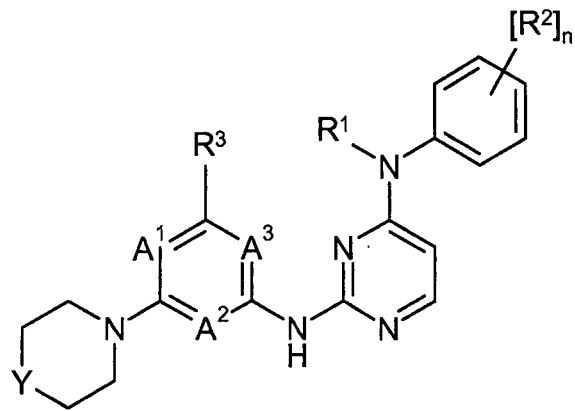
en donde Y es O o - CR^z-, y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno o hidroxilo, y R¹, R², n y R³ cada uno tiene cualquiera de las definiciones divulgadas en la presente antes.

20 En un subgrupo particular de compuestos, A¹, A² y/o A³ son como se definió en párrafos (38) - (40) anteriores. De manera apropiada uno o dos de A¹, A² o A³ es nitrógeno, y en particular uno de A¹, A² o A³ es nitrógeno mientras los otros son CH. En particular, existen átomos de nitrógeno en la posición A¹ y/o A². En una realización particular, A¹ es nitrógeno y A² y A³ son CH. En una realización alternativa A² es nitrógeno y A¹ y A³ son CH.

25 Un subgrupo particular de compuestos del invento, o sales farmacéuticamente aceptables

103

de los mismos, tienen la Fórmula estructural IA:



IA

en donde:

Y es seleccionado a partir de O, S, NR^y, o CR^z, donde R^y es seleccionado a partir de hidrógeno, (1- 2C) alquilo, hidroxil(1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, (1- 2C) alquilo, o (1- 2C) alcanoilo, y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno, hidroxilo, (1- 2C) alquilo, hidroxil(1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxi(1- 2C) alquilo, o (1- 2C) alcanoilo;

A¹, A² y A³ son como se definieron en relación con la fórmula (I) ;

R¹ es un grupo (1- 4C) alquilo;

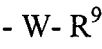
n es 0, 1, 2 o 3;

cada grupo R² presente es independientemente seleccionados a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, hidroxil(1- 2C) alquilo, o un grupo de sub- fórmula:



donde Q es seleccionado a partir de - CO- , - NR^a- , - NR^a- CO- , - CONR^a- , - S(O)_z- (donde z es 0, 1 o 2) ; R^a es seleccionado a partir de hidrógeno o metilo, y R⁸ es hidrógeno o (1- 2C) alquilo; R³ es seleccionado a partir de:

- (i) hidrógeno, halo, nitro, ciano, o hidroxilo;
- (ii) un grupo (1- 4C) alquilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales son seleccionados a partir de ciano, halo, o un grupo de la sub- fórmula:



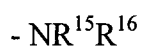
en donde W es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - NR^bCO- , - CONR^b- ;

209

R^b es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo y R⁹ es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo; o - NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, o R¹⁰ y R¹¹ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo al cual R¹⁰ y R¹¹ están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionado a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo;

(iii) un grupo -NR¹²R¹³, en donde R¹² y R¹³ son cada independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, o R¹² y R¹³ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo de nitrógeno al cual R¹² y R¹³ están unidos, el anillo opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; o

(iv) un grupo de la fórmula (II) : - X- R¹⁴ en donde X es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - NR^cCO- , o - CONR^c- , R^c es hidrógeno seleccionado o (1- 2C) alquilo, y R¹⁴ es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alcoxilo, o R¹⁴ es



donde R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, o R¹⁵ y R¹⁶ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁵ y R¹ están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionado a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; o

(v) un anillo heterocíclico de 5- 6 miembros (el cual puede ser un anillo heteroarilo) .

103

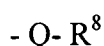
En un sub- grupo adicional de compuestos de la Fórmula estructural IA, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

uno de A^1 , A^2 o A^3 es N, y los otros son independientemente seleccionados a partir de CH o N;

R^1 es un grupo (1- 4C) alquilo;

5 n es 0, 1, 2 o 3;

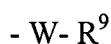
cada grupo R^2 presente es independientemente seleccionado a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, hidroxilo(1- 2C) alquilo, o un grupo de sub- fórmula:



10 donde Q es seleccionado a partir de - CO- , - NR^a - , - NR^a - CO- , - $CONR^a$ - , - S(O)_z- (donde z es 0, 1 o 2) ; R^a es seleccionado a partir de hidrógeno o metilo, y R^8 es hidrógeno o (1- 2C) alquilo; R^3 es seleccionado a partir de:

(v) hidrógeno, halo, nitro, ciano, o hidroxilo;

(vi) un grupo (1- 4C) alquilo opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales son seleccionados a partir de: ciano; halo; un grupo de la sub- fórmula:



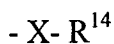
15 en donde W es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - NR^b CO- , - $CONR^b$ - ,

20 R^b es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, y R^9 es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo; o - $NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, o R^{10} y R^{11} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R^{10} y R^{11} están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionado a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo;

25 (vii) un grupo - $NR^{12}R^{13}$, en donde R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, o R^{12} y R^{13} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo de nitrógeno al cual R^{12} y R^{13} están unidos, el anillo opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre

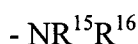
cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; o

(viii) un grupo de la fórmula (II) :



en donde X es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - NR^cCO- , o - CONR^c- , R^c es hidrógeno seleccionado o (1- 2C) alquilo, y

R¹⁴ es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alcoxilo, o R¹⁴ es



donde R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo o

R¹⁵ y R¹⁶ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁵ y R¹⁶ están unidos, uno o

dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es

opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos

sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C)

alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1-

4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; y Y es seleccionado a partir de O, S, NR^y, o CR^z, donde R^y es

seleccionado a partir de hidrógeno, (1- 2C) alquilo, hidroxi(1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, (1- 2C)

alquilo, o (1- 2C) alcanoilo, y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno, hidroxilo, (1- 2C) alquilo,

hidroxi(1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, (1- 2C) alquilo, o (1- 2C) alcanoilo; o

(v) un grupo heterocíclico de 4- 7 miembros el cual está enlazado a través de un átomo de carbono; y Y es seleccionado a partir de O, S, NR^y, o CR^z, donde R^y es seleccionado a partir de hidrógeno, (1- 2C) alquilo, hidroxi(1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, (1- 2C) alquilo, o (1-

2C) alcanoilo, y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno, hidroxilo, (1- 2C) alquilo, hidroxi(1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo(1- 2C) alquilo, o (1- 2C) alcanoilo.

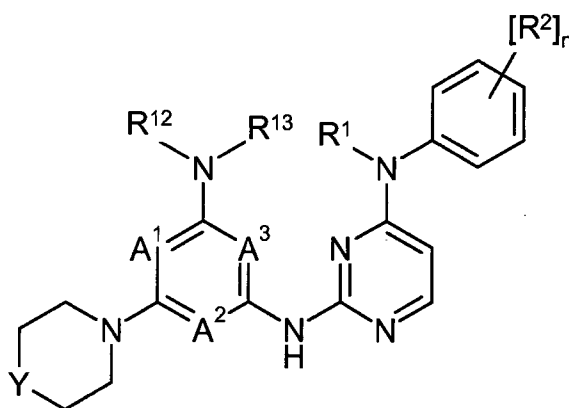
En un grupo particular de compuestos de la Fórmula IA, Y es seleccionado a partir de O, NR^y o CR^z, donde R^y es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo, y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno o hidroxilo. En un grupo adicional de compuestos de la Fórmula IA, Y es seleccionado a partir de O o NR^y, donde R^y es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo. En un grupo adicional de compuestos de la Fórmula I A, Y es O.

En compuestos de la Fórmula IA, R^1 de manera apropiada tiene cualquiera de las definiciones divulgadas en los párrafos (2) a (7) anteriores. En un grupo particular de compuestos de la Fórmula IA, R^1 es metilo.

En un grupo particular de compuestos de la Fórmula IA, n es como se definió en cualquiera de los párrafos (8) a (12) anteriores y R^2 tiene cualquiera de las definiciones divulgadas en la presente antes o tiene cualquiera de las definiciones divulgadas en los párrafos (13) a (22) anteriores.

En un grupo particular de compuestos de la Fórmula IA, R^3 es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) o (26) anteriores.

Un sub- grupo adicional de compuestos del invento tiene la Fórmula estructural IB mostrada a continuación



IB

en donde:

A¹, A² y A³ son como se definieron en relación con la fórmula (I) :

Y, R¹, n y R² cada uno tienen cualquiera de las definiciones divulgadas antes en relación con fórmula IA;

R¹² y R¹³ son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 6C) alquilo o R y R¹³ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo de nitrógeno al cual R¹² y R¹³ están unidos, el anillo opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible, por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1-

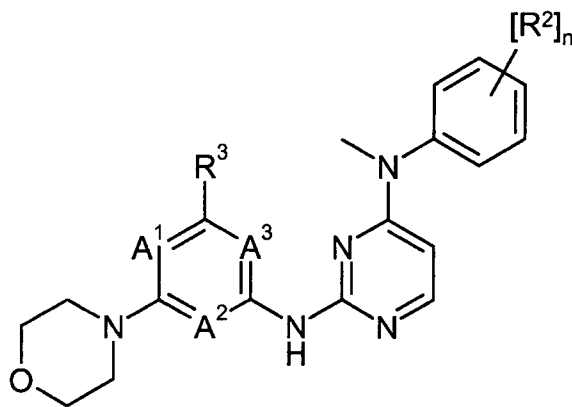
4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

108

5 En un sub- grupo de compuestos de la Fórmula IB, R^{12} y R^{13} son de manera apropiada enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo de nitrógeno al cual R^{12} y R^{13} están unidos, el anillo opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible, por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 10 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo.

15 En un sub- grupo adicional de compuestos de la Fórmula IB, R^{12} y R^{13} son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, y en donde, además del átomo de nitrógeno al cual R^{12} y R^{13} están unidos, el anillo opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, N o S, y en donde el anillo es opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono disponible por uno o dos grupos sustituyentes seleccionados a partir de oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanosulfonilo, y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo.

Un sub- grupo particular adicional de compuestos de la Fórmula I tienen la Fórmula estructural IC mostrada a continuación



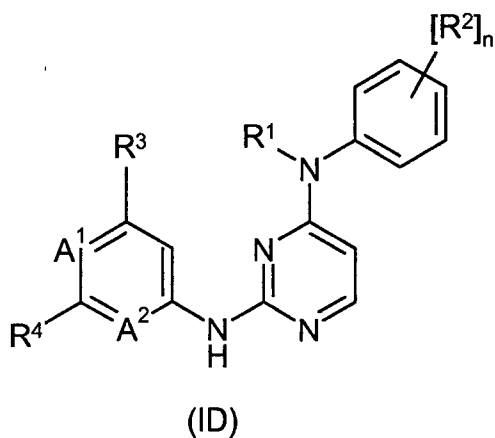
(IC)

20 en donde A^1 , A^2 y A^3 , n, R^2 , y R^3 tienen cualquiera de las definiciones divulgadas antes en relación con la fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

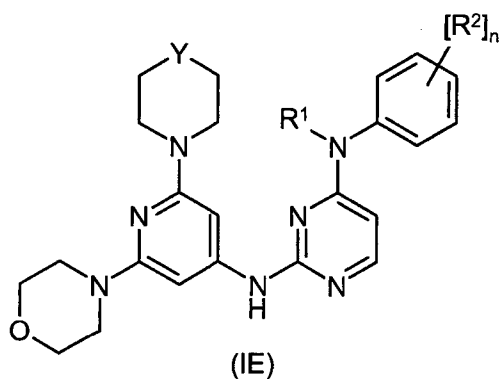
Un sub- grupo particular adicional de compuestos del invento son compuestos de la
Fórmula ID

101



en donde A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definieron en relación con la fórmula (I) . En particular, A^1 es N y A^2 es CH o N, en particular CH.

Un sub- grupo particular adicional de compuestos del invento son compuestos de la
Fórmula IE, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



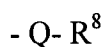
en donde:

R^1 es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos
sustituyentes seleccionados a partir de - OR^5 (en donde R^5 es seleccionado a partir de hidrógeno o
(1- 2C) alquilo) , ciano, halo, o - NR^6R^7 (donde R^6 y R^7 son independientemente seleccionados a
partir de hidrógeno, (1- 2C) alquilo o

(1- 2C) alcanoilo) ;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada grupo R^2 presente es independientemente seleccionado a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C)
alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, hidroxil(1- 2C) alquilo, o un grupo de la sub- fórmula:



donde Q es seleccionado a partir de - CO- , - NR^a- , - NR^a- CO- , - NR^a- COO- , NR^aCONR^b- , CONR^a- , - S(O)_z- (donde z es 0, 1 o 2) ; - SO₂NR^a- , y - NR^aSO₂- , R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o metilo, y R⁸ es hidrógeno o (1- 2C)

5 alquilo; y Y es seleccionado a partir de O, - NR^y- o - CR^z- , donde R^y es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno o hidroxilo.

En un sub- grupo de compuestos de la Fórmula IE, Y es seleccionado a partir de O, - NR^y- o - CR^z- , donde R^y es metilo y R^z es seleccionado a partir de hidrógeno o hidroxilo.

10 En un sub- grupo adicional de compuestos de la Fórmula IE, Y es seleccionado a partir de O o CR^z, donde R^z es seleccionado a partir de hidrógeno o hidroxilo.

En un sub- grupo adicional de compuestos de la Fórmula IE, R¹ es (1- 4C) alquilo más particularmente, R¹ es metilo.

En un sub- grupo adicional de compuestos de la Fórmula (IE) , n es 1 o 2, mas particularmente n es 2.

15 En un sub- grupo adicional de compuestos de la Fórmula (IE) , cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C) alcoxilo, fluoro, cloro, ciano o hidroxi(1- 2C) alquilo, mas particularmente, cada grupo R² presente es independientemente seleccionados a partir de metilo, metoxilo o hidroxilometilo.

20 Compuestos novedosos particulares del invento incluyen cualquiera de los siguientes: N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina;

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (2,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 4- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina;

25 N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (4,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 2- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina;

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (2- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 4- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina;

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (2,6- dimorfolin- 4- ilpirimidin- 4- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina;

30 [3- [[2- [(4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4- metil- fenil] metanol;

111

[3- [[2- [(2,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 4- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4- metil-
fenil] metanol;

3- [[2- [(4,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 2- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4- metil-
fenil] metanol;

5 [3- [[2- [(2- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 4- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4-
metil- fenil] metanol;

[3- [[2- [(2,6- dimorfolin- 4- ilpirimidin- 4- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4- metil-
fenil] metanol;

10 N4- (5- metoxi- 2- metilfenil) - N4- metil- N2- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) - 6- morfolinopiridin-
4- il) pirimidina- 2,4- diamina; o

1- (4- (4- ((5- metoxilo- 2- metilfenil) (metil) amino) pirimidin- 2- ilamino) - 6- morfolinopiridin-
2- il) piperidin- 4- ol; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto del invento es, por
ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto del invento la cual es suficientemente alcalina,
por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por
ejemplo ácido clorhídrico, hidrobromico, azufreico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maléico.
Además una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto del invento la cual es
suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal
20 metálica alcalinotérrea, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal
con una base orgánica la cual proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una
sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris- (2- hidroxietil)
amina.

25 Los compuestos del invento se pueden administrar en la forma de un pro- fármaco que es
un compuesto que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto del
invento. Un pro- fármaco se puede utilizar para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades
farmacocinéticas de un compuesto del invento. Un pro- fármaco se puede formar cuando el
compuesto del invento contiene un grupo apropiado o sustituyente al cual se puede fijar un grupo
modificador de propiedades. Ejemplos de pro- fármacos incluyen derivados de esteres escindibles
in vivo que se pueden formar en un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo en un compuesto de la
30 Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE y derivados de amida escindibles in vivo que se pueden formar en
un grupo carboxilo o un grupo amino en un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE.

112

Por consiguiente, el presente invento incluye aquellos compuestos de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como se definieron anteriormente cuando se hicieron disponibles mediante síntesis orgánica y cuando se hicieron disponibles dentro del cuerpo humano o animal mediante escisión de un pro- fármaco de los mismos. Por consiguiente, el presente invento incluye aquellos

5 compuestos de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE que son producidos por medios sintéticos orgánicos y también aquellos compuestos que son producidos en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, que es un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE puede ser un compuesto producido de manera sintética o un compuesto producido de manera metabólica.

10 Un pro- fármaco farmacéuticamente aceptable apropiado de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE es aquel que se basa en un criterio médico razonable como apropiado para administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Varias formas de pro- fármacos se han descrito, por ejemplo en los siguientes

5 documentos: -

- a) Métodos en Enzimología, Vol. 42, p. 309- 396, editado por K. Widder, (Academic Press, 1985) ;
- b) Diseño de Pro- fármacos, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ;
- c) Un libro de texto de Diseño y Desarrollo de fármacos, editado por Krogsgaard- Larsen y
- 20 H. Bundgaard, Capítulo 5 "Diseño y Aplicación de Pro- fármacos", por H. Bundgaard p. 113- 191(1991) ;
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1- 38 (1992) ;
- e) H. Bundgaard,, Journal de Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ;
- f) N. Kakeya, , Chem. Pharm. Bull, 32, 692 (1984) ;
- 25 g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro- Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; y
- h) E. Roche (editor) , "Bioreversible Carriers en Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un pro- fármaco farmacéuticamente aceptable apropiado de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC o ID que posee un grupo carboxilo es, por ejemplo, un éster escindible in vivo del

30 mismo. Un éster escindible in vivo de un compuesto de la Fórmula I que contiene un grupo carboxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable, el cual es escindido en el cuerpo

113

humano o animal para producir el ácido precursor. Esteres farmacéuticamente aceptables apropiados para carboxilo incluyen esteres de (1- 6C) alquilo tales como metilo, etilo y *tert*-butilo, esteres de (1- 6C) alcoxilometilo tales como esteres de metoximetilo, esteres de (1- 6C) alcanoiloximetilo tales como esteres de pivaloiloximetilo, esteres de 3- ftalidilo, esteres de (3- 8C) cicloalquilcarboniloxi- (1- 6C) alquilo tales como ciclopentilcarboniloximetilo y esteres de 1- ciclohexilcarboniloxietilo, esteres de 2- oxo- 1,3- dioxolenilmetilo tales como esteres de 5- metil- 2- oxo- 1,3- dioxolen- 4- ilmetilo y esteres de (1- 6C) alcoxilocarboniloxi- (1- 6C) alquilo tales como metoxicarboniloximetilo y 1 - metoxicarboniloxietilo.

Un pro- fármaco farmacéuticamente aceptable apropiado de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE que posee un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster escindible in vivo o éter del mismo. Un éster escindible in vivo o éter de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptables, el cual es escindido en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo precursor. Los grupos formadores de esteres farmacéuticamente aceptables apropiados para un grupo hidroxilo incluyen esteres inorgánicos tales como esteres de fosfato (incluyendo esteres cíclicos fosforamídicos) . Grupos formadores de esteres farmacéuticamente aceptables apropiados adicionales para un grupo hidroxilo incluyen grupos (1- 10C) alcanoil tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos (1- 10C) alcoxilocarbonilo tales como grupos etoxilocarbonilo, N,N- [di- (1- 4C) alquil] carbamoilo, 2- dialquilaminoacetilo y 2- carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes cíclicos sobre los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*- alquilaminometilo, *N,N*- dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin- 1- ilmetilo y 4- (1- 4C) alquilpiperazin- 1- ilmetilo. Grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables apropiados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α - aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

Un pro- fármaco farmacéuticamente aceptable apropiado de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible in vivo del mismo. Amidas farmacéuticamente aceptables apropiadas a partir de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos (1- 10C) alcanoil tales como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Ejemplos de sustituyentes cíclicos sobre los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*- alquilaminometilo,

MM
N,N- dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin- 1- ilmetilo y 4- (1 - 4C) alquilpiperazin- 1- ilmetilo.

Los efectos in vivo de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE se pueden ejercer en parte por uno o más metabolitos que son formados dentro del cuerpo humano o animal después de administración de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE. Como se declaró anteriormente, los efectos in vivo de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE también se pueden ejercer mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un pro- fármaco)

Según un aspecto adicional del invento se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Como se definió anteriormente en relación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones del invento pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o suaves, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires) , para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas) , para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo fino o un aerosol líquido) , para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo fino) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa o aceitosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal) .

Las composiciones del invento se pueden obtener mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticamente convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica. Así, las composiciones diseñadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservativos.

El compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE normalmente será administrado a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria dentro del rango 5- 5000 mg/m² de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0.1- 100 mg/kg, y esto normalmente proporciona un dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula usualmente contendrá, por ejemplo 1- 250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1- 50 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria necesariamente variará

MS

dependiendo del huésped tratado, la ruta particular de administración, y la severidad de la enfermedad tratada. Por consiguiente el médico que trata cualquier paciente particular puede determinar la dosificación óptima.

5 Preparación de Compuestos de la Fórmula I

Una persona con experiencia en el estado de la técnica apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibilizados en los compuestos. Las instancias donde la protección es necesaria o deseable y métodos apropiados para protección son conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Grupos protectores convencionales se puede utilizar según la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Green, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, John Wiley e Hijos, 1991) . Así, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxilo o hidroxilo puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benziloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente varían con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo se puede retirar por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido metálico alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, azufreico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benziloxicarbonilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio- sobre- carbono, o mediante tratamiento con un ácido Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo el cual se puede retirar mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo

116

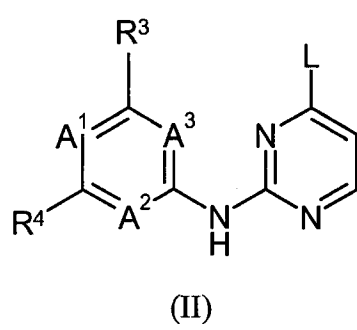
arilmetilo, por ejemplo benzilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido metálico alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio- sobre-carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metilo o etilo el cual se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*- butilo el cual se puede retirar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo el cual se puede retirar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio- sobre- carbono.

Los grupos protectores se pueden retirar en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en el estado de la técnica química.

Además, la síntesis de las formas ópticamente activas se puede realizar mediante técnicas estándares de química orgánica bien conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de inicio ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica.

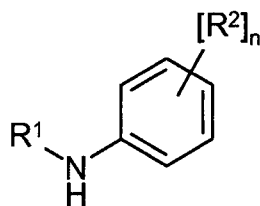
Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante varios métodos convencionales como sería manifiesto para un químico. En particular, los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar al reaccionar un compuesto de la fórmula (II) :



donde A¹, A², A³, R³ y R⁴ es como se definió en relación con la fórmula I con la condición que cualquier grupo funcional es opcionalmente protegido, y L es un grupo saliente, con un

119

compuesto de la fórmula (III)



(III)

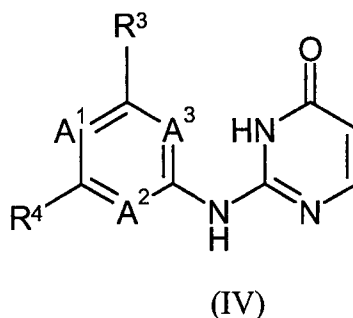
donde R¹, n y R² son como se definieron en relación con la fórmula I siempre y cuando cualquier grupo funcional sea opcionalmente protegido. Por lo tanto, cualquier grupo protector se puede retirar utilizando métodos convencionales, y si se requiere, el compuesto de la Fórmula I se puede convertir en un compuesto diferente de la Fórmula I o una sal, nuevamente utilizando métodos químicos convencionales bien conocidos en el estado de la técnica.

Grupos salientes apropiados L son halógenos tales como el cloro. La reacción es de manera apropiada realizada en un solvente orgánico tal como un C1- 6alcohol, por ejemplo, n-butanol, isopropanol o 2- pentanol, dimetilacetamida (DMA) , o N- metilpirrolidina (NMP) o mezclas de los mismos. Un ácido, y en particular un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, es de manera apropiada agregado a la mezcla de reacción. La reacción es de manera apropiada realizada a temperaturas elevadas por ejemplo entre 80 y150°C, convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

Alternativamente, la reacción entre (II) y (III) puede ser catalizada mediante complejos de metales de transición, tales como catalizadores de paladio. Ejemplos de catalizadores apropiados de paladio incluyen Pd₂(dba)₃ (tris(dibenzilidenoacetona) dipaladio) , Pd(PPh₃)₄ y Pd(OAc)₂. Esta reacción catalizada de paladio convenientemente realizada en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, tert-butoxido de sodio, o 1,8- diazabicyclo[5.4.0] undec- 7- eno (DBU) . Solventes apropiados para tal reacción incluyen tolueno, dioxano o dimetiléter de glicol de etileno (DME) . Ligandos apropiados para utilizar en tal reacción incluyen Xantfos (4,5- bis(difenilfosfino) - 9,9- dimetilxanteno) , BINAP (2,2'- bis(difenilfosfino) - 1,1'- binaftil) o DPPF (1,1'- bis(difenilfosfino) ferroceno) . La reacción es convenientemente realizada a una temperatura elevada, generalmente a la temperatura de reflujo del solvente particular utilizado. Una temperatura de 90- 140°C sería típica.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar mediante varios métodos

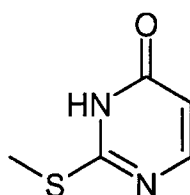
incluyendo por ejemplo, donde L es un halógeno, al reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



donde A¹, A², A³, R³ y R⁴ son como se definió en relación con fórmula I, con un agente de halogenación apropiado tal como oxiclورو de fósforo.

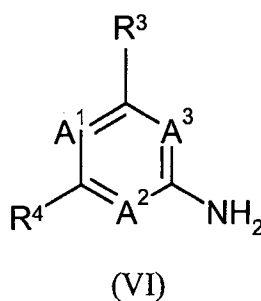
5 La reacción es conducida bajo condiciones de reacción apropiadas al agente de halogenación empleado. Por ejemplo, ésta se puede realizar a temperaturas elevadas, por ejemplo entre 50- 100°C, en un solvente orgánico tal como acetonitrilo o diclorometano (DCM) .

Compuestos de la fórmula (IV) son preparados de manera apropiada al reaccionar un compuesto de la fórmula (V)



10

con un compuesto de la fórmula (VI)

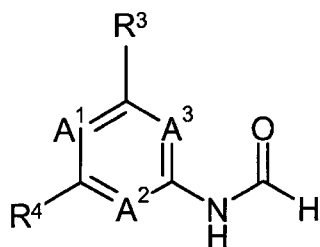


donde A¹, A², A³, R³ y R⁴ son como se definieron en relación con fórmula I.

15 La reacción es realizada de manera apropiada en un solvente orgánico tal como diglima, nuevamente a temperaturas elevadas, por ejemplo entre 120- 180°C, y convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

Compuestos de la fórmula (II) , en la cual L es cloro, también se pueden preparar al

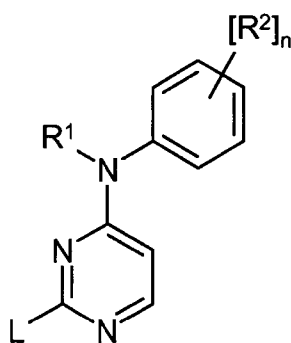
reaccionar un compuesto de la fórmula XIII



XIII

en donde A¹, A², A³, R³ y R⁴ son como se definió en relación con fórmula I, con 4- cloro- 2- metilsulfonilpirimidina en presencia de una base apropiada, tal como hidruro de sodio.

- 5 Alternativamente, compuestos de la Fórmula I se pueden preparar al reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)



(VII)

- 10 donde R¹, n, y R² son como se definieron en relación con fórmula I siempre y cuando cualquier grupo funcional se pueda opcionalmente proteger, y L es un grupo saliente como se definió en relación con fórmula (II) o puede ser -SO₂Me, con un compuesto de la fórmula (VI) como se definió anteriormente.

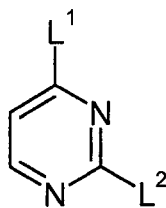
- 15 Nuevamente, cualquier grupo protector se puede retirar utilizando métodos convencionales, y si se requiere, el compuesto de la Fórmula I se puede convertir en un compuesto diferente de la Fórmula I o una sal, nuevamente utilizando métodos químicos convencionales.

Las condiciones para realizar tal reacción son ampliamente similares a aquellas requeridas para la reacción entre los compuestos (II) y (III) descritos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (VII) son preparados de manera apropiada al reaccionar un compuesto de la fórmula (III) como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula

(VIII)

120

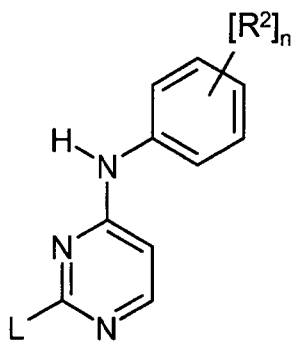


(VIII)

donde L¹ y L² son grupos salientes tal como halógeno, y en particular cloro.

La reacción es realizada de manera apropiada en presencia de una base orgánica tal como trietilamina. La reacción también se realiza de manera apropiada a una temperatura elevada, por ejemplo entre 80 y 120°C en un solvente orgánico apropiado tal como un C1-6alcohol, por ejemplo, etanol. La reacción también se puede realizar en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio, en un solvente orgánico tal como DMA. Cuando se utilizan condiciones de reacción básicas, temperaturas deprimidas, por ejemplo entre - 20°C y 20°C, convenientemente a 0°C aproximadamente son empleadas de manera apropiada.

Los compuestos de la fórmula (VII) también se pueden preparar al reaccionar un compuesto de la fórmula (IX)



(IX)

en donde L es un grupo saliente como se definió anteriormente y R² y n son como se definieron en relación con fórmula I

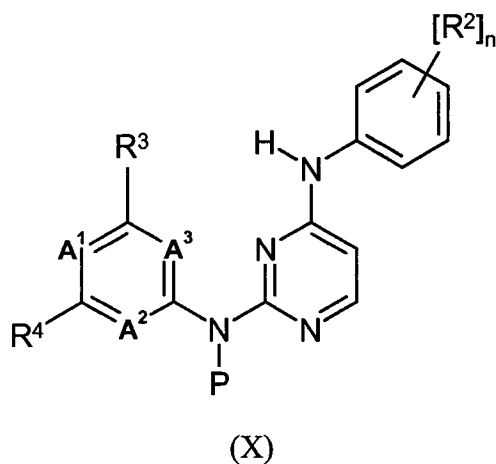
con un compuesto



donde X es un grupo saliente apropiado tal como halógeno y R¹ es como se definió anteriormente en relación con la fórmula I.

Esta reacción es convenientemente realizada utilizando una base tal como carbonato de cesio en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

Otro método para preparar los compuestos de la Fórmula I involucra la reacción de un compuesto de la fórmula (X)



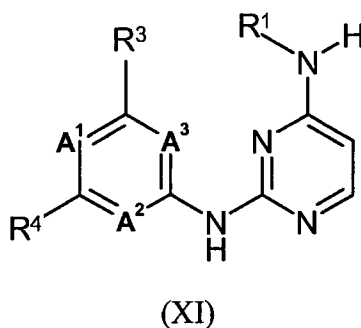
en donde A^1 , A^2 , A^3 , R^2 , n , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente en relación con la fórmula I; con un compuesto



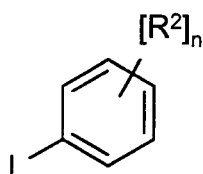
donde X es un grupo saliente apropiado tal como halógeno y R^1 es como se definió anteriormente en relación con fórmula I, y P es un grupo protector apropiado para esta reacción, por ejemplo un grupo 4- metoxilobenzilo.

Esta reacción es convenientemente realizada utilizando una base fuerte tal como hidruro de sodio en un solvente apropiado, por ejemplo dimetilformamida.

Otro método para preparar compuestos de la Fórmula I es reaccionar un compuesto de la fórmula (XI)



en donde A^1 , A^2 , A^3 , R^1 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente en relación con la fórmula I; con un compuesto de la fórmula (XII)



(XII)

en donde R^2 y n son como se definieron anteriormente en relación con fórmula I y L es halógeno, por ejemplo bromo.

Esta reacción es realizada de manera apropiada en presencia de catalizador apropiado tal como un catalizador de paladio. Ejemplos de catalizadores apropiados de paladio incluyen $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenoacetona) dipaladio), $Pd(PPh_3)_4$ y $Pd(OAc)_2$. Esta reacción catalizada por paladio convenientemente se realizó en presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, tert- butoxido de sodio, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec- 7- eno (DBU). Solventes apropiados para tal reacción incluyen tolueno, dioxano o dimetiléter de glicol de etileno (DME). Ligandos apropiados para utilizar en tal reacción incluyen Xantfos (4,5- bis(difenilfosfino) - 9,9- dimetilxanteno), BINAP (2,2'- bis(difenilfosfino) - 1,1- binaftilo) o DPPF (1,1'- bis(difenilfosfino) ferroceno). La reacción es convenientemente realizada a una temperatura elevada, generalmente a la temperatura de reflujo del solvente particular utilizado. Una temperatura de 90- 140°C sería típica.

Los compuestos de la fórmula (III) y (VIII) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos utilizando métodos análogos, los cuales serían manifiestos al químico experto.

Los compuestos de la fórmula (VI) también son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos utilizando métodos de rutina.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden convertir en compuestos adicionales de la Fórmula I utilizando procedimientos estándares convencionales en el estado de la técnica. Ejemplos de los tipos de reacciones de conversión que se pueden utilizar para convertir un compuesto de la Fórmula I en un compuesto diferente de la Fórmula I incluyen introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática o de una reacción de sustitución nucleofílica, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para tales procedimientos son bien

123

conocidos en el estado de la técnica química.

Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y ácido Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución nucleofílicas incluyen la introducción de un grupo alcoxilo o de un grupo monoalquilamino, un grupo dialquilamino o un heterociclo que contiene N utilizando condiciones estándares. Ejemplos particulares de reacciones de reducción incluyen la reducción de un grupo carbonilo a un grupo hidroxilo con borohidruro de sodio o de un grupo nitro a un grupo amino mediante hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o mediante tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento.

La preparación de compuestos particulares de la Fórmula I, tal como compuestos de la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE utilizando métodos antes descritos forman un aspecto adicional del invento.

15 **Ensayos Biológicos**

A) Ensayo de Enzimas EphB4 in vitro

Este ensayo detecta inhibidores de fosforilación mediados por EphB4 de un sustrato polipéptido utilizando Tecnología de detección de luminiscencia Alphascreen™. Brevemente, EphB4 recombinante fue incubado con un sustrato de polipéptido biotinilado (biotin- poly- GAT) en presencia de magnesio- ATP. La reacción fue detenida mediante la adición de EDTA, junto con nanoesferas donantes revestidas con estreptavidina las cuales fijan el sustrato de biotina que contiene cualquier residuo fosforilado de tirosina. Los anticuerpos de anti- fosfotirosina presentes sobre nanoesferas aceptadoras se fijan al sustrato fosforilado, llevando así las nanoesferas donantes y aceptadoras a estrecha proximidad. La excitación subsiguiente de las nanoesferas donantes a 680nm generó especies de oxígeno singulete que interactúan con un quimioluminiscente sobre las nanoesferas aceptadoras, llevando a emisión de luz a 520- 620nm. La intensidad de señal es directamente proporcional al nivel de fosforilación de sustrato y por lo tanto la inhibición se mide mediante una disminución en señal.

Preparación de Compuestos Acuosa:

124

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10mM en DMSO (Sigma- Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT Catálogo No. 154938) y se diluyeron serialmente con DMSO al 5% para proporcionar un rango de concentraciones de prueba a 6x la concentración final requerida. Una alícuota 2µl de cada dilución de compuesto fue transferida a pozos apropiados de placas de ensayo de 384 pozos blancas de bajo volumen (Greiner, Stroudwater Business Park, Stonehouse, Gloucestershire, GL10 3SX, Cat. No. 784075) por duplicado. Cada placa también contenía pozos de control: la señal máxima se creó utilizando pozos conteniendo 2 µl de DMSO al 5%, y la señal mínima correspondiente a inhibición del 100% se creó utilizando pozos que contiene 2µL de 0.5M EDTA (Sigma- Aldrich Company Ltd, Catálogo No. E7889) .

Preparación de Compuestos Acústicos:

Los compuestos de prueba se prepararon en DMSO al 100% y se dispensaron en múltiplos de gotitas de 2.5nl en los pozos objetivo de la placa de ensayo utilizando un Labcyte Echo550 (Sunnyvale, California 94089, USA) . Para asegurar que cada pozo contuviera un total de 120nl DMSO los pozos fueron todos rellenados nuevamente según se requirió. Los pozos de control máximo contuvieron DMSO, los pozos de control mínimo contuvieron 120nl de un compuesto a una concentración suficiente para inhibir completamente la actividad enzimática. El rango de prueba de los compuestos fue 100x la concentración final requerida.

Para el ensayo utilizando los compuestos acuosos preparados, además del compuesto o control, cada pozo de la placa de ensayo contenía; 10 µL de mezcla de ensayo conteniendo amortiguador final (10mM Tris, 100µM EGTA, 10mM acetato de magnesio, 4µM ATP, 500µM DTT, 1mg/ml BSA) , 0.25ng de EphB4 activo recombinante (aminoácidos 563- 987; Swiss- Prot Ace. No. P54760) (ProQinase GmbH, Breisacher Str. 117, D- 79106 Freiburg, Alemania, Catálogo No 0178- 0000- 3) y 5nM de del sustrato poly- GAT (CisBio International, BP 84175, 30204 Bagnols/Céze Cedex, Francia, Catálogo No. 61GATBLB) . Luego las placas de ensayo fueron incubadas a temperatura ambiente durante 1 hora.

Para ensayos utilizando compuestos preparados vía dispensación acústica, la mezcla de ensayo se ajustó tal que el volumen de ensayo final de 12µl contuviera la misma concentración de reactivo que 10µl de mezcla de ensayo utilizado cuando los compuestos acuosos se probaron.

Sin importar el método de preparación de los compuestos, la reacción se detuvo mediante

125

la adición de 5ul/pozo de buffer de tope (10mM Tris, 495mM EDTA, 1mg/ml BSA) conteniendo cada uno 0.25ng de nanoesferas aceptadoras anti- fosfoTirosina- 100 AlphaScreen y nanoesferas donantes recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer, Catálogo No 6760620M) . Las placas fueron selladas bajo condiciones de iluminación natural, enrolladas en papel aluminio e incubadas en la oscuridad durante 20 horas más.

La señal de ensayo resultante se determinó sobre el lector de placas Perkin Elmer EnVision. El valor mínimo fue restado de todos los valores, y la señal se graficó contra concentración de compuesto para generar datos IC50a. El método utilizado para generar las diluciones de compuestos se registró con el valor IC50 en la base de datos. Los datos de compuestos preparados utilizando dispensación acústica fueron marcados "Eco" y los resultados restantes fueron marcados "Génesis". Los compuestos del invento fueron probados en el Ensayo de Enzimas EphB4 *in vitro* y los Valores IC50 así obtenidos se presentan en la Tabla A a continuación.

Table A

Número de ejemplo	Ensayo enzimático EphB4 Valor IC50 (µM)	Método de preparación de compuestos
1	38.3	Génesis
2.1	1.12	Génesis
2.2	0.808	Génesis
2.3	1.78	Génesis
2.4	6.27	Génesis
3	0.198	Génesis
4.1	0.297	Génesis
4.2	0.456	Génesis
4.3	0.473	Génesis
4.4	0.374	Génesis
5.1	0.00231	Eco
5.2	0.00325	Eco

B) Ensayo celular EphB4 *in vitro*

126

El ensayo identifica inhibidores de EphB4 celular al medir una disminución en fosforilación de EphB4 después de tratamiento de células con compuesto. El ensayo de criterio de valoración utilizó un ELISA tipo sándwich para detectar condición de fosforilación del EphB4. Brevemente, el EphB4 Myc- rotulado a partir de lisado celular tratado se capturó sobre la placa ELISA vía un anticuerpo anti- c- Myc. El estado de fosforilación del EphB4 capturado luego se midió utilizando un anticuerpo de fosfotirosina genérico conjugado a HRP vía una salida colorimétrica catalizada por HRP, con nivel de fosforilación del EphB4 directamente proporcional a la intensidad del color. La absorbancia se midió espectrofotométricamente a 450nm.

EphB4 humano de longitud completa (Swiss- Prot Ace. No. P54760) fue clonado utilizando técnicas estándares a partir de ADNc preparado a partir de HUVEC utilizando RT-PCR. El fragmento de ADNc luego fue sub- clonado en un vector de expresión pADNc3.1 conteniendo una etiqueta de epítopo Myc- His para generar EphB4 de longitud completa conteniendo una etiqueta Myc- His en el extremo C (Invitrogen Ltd. Paisley, UK) . Células CHO- K1 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catálogo No. CCL- 61) fueron mantenidas en medio F12 de HAM (Sigma- Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT, No de Catálogo N4888) conteniendo suero de ternero fetal inactivado por calor al 10% (PAA lab GmbH, Pasching, Austria No. De Catálogo PAA- A15- 043) y glutamax- 1 al 1%(Invitrogen Ltd., Catálogo No. 35050- 038) a 37°C con CO₂ al 5%. Las células CHO- K1 fueron modificadas para expresar establemente el constructo EphB4- Myc- His utilizando técnicas de transfección estables estándares, para generar células denominadas EphB4- CHO.

Para cada ensayo, 10,000 células EphB4- CHO fueron sembradas en cada pozo de placas de cultivo tisular Costar de 96- pozos (Fisher Scientific UK, Loughborough, Leicestershire, UK., Catálogo No. 3598) y se cultivaron durante la noche en medio completo. El día 2, las células se incubaron durante la noche en 90ul/ pozo de medio conteniendo suero tratado Hyclone® al 0.1%(Fisher Scientific UK, Catálogo No. SH30068.02) . Compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10mM en DMSO (Sigma- Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT No. De Catálogo154938) y se diluyeron serialmente con medio libre de suero para proporcionar un rango de concentraciones de prueba a 10x la concentración final requerida. Una alícuota de 10 µl de cada dilución de compuesto fue transferida a las placas de células en pozos duplicados, y las células se incubaron durante 1 hora a 37°C. Cada placa también contenía

pozos de control: una señal máxima se creó utilizando células sin tratar, y la señal mínima correspondiente a inhibición del 100% se creó utilizando pozos conteniendo un compuesto de referencia conocido por abolir la actividad EphB4.

Efrina- B2- Fc recombinante (R&D Systems, Abingdon Science Park, Abingdon, Oxon OX14

3NB UK, No. de Catálogo 496- EB) , una forma Fc- etiquetada del ligando cognado para EphB4, fue pre- agrupada a una concentración de 3ug/ml con 0.3ug/ml de IgG anti- humano, fragmento Fc específico (Jackson ImmunoResearch Labs, Northfield Business Park, Soham, Cambridgeshire, UK CB7 5UE, No. De Catálogo 109- 005- 008) en medio libre de suero durante 30 minutos a 4°C con mezclado ocasional. Después de tratamiento de compuestos, las células fueron estimuladas con efrina- B2 agrupada a una concentración final de 1 ug/ml durante 20 minutos a 37°C para inducir fosforilación EphB4. Después de estimulación, el medio fue retirado y las células lisadas en 100µl/pozo de amortiguador de lisis (25mM Tris HCl, 3mM EDTA, 3mM EGTA, 50mM NaF, 2mM ortovanadato, 0.27M Sacarosa, 10mM β- glicerofosfato, 5mM pirofosfato de sodio, 2% Triton X- 100, pH 7.4) .

Cada pozo de una placa ELISA Maxisorp de 96- pozos (Nunc; Fisher Scientific UK, Loughborough, Leicestershire, UK., Catálogo No. 456537) fue recubierta durante la noche a 4°C con 100µl de anticuerpo anti- c- Myc en Solución Salina Amortiguada con Fosfato (10ug/ml; producido en AstraZeneca) . Las placas fueron lavadas dos veces con PBS conteniendo Tween- 20 al 0.05% y bloqueadas con 250µl/pozo 3% TopBlock (Fluka) (Sigma- Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset SP8 4XT, Catálogo No. 37766) durante un mínimo de 2 horas a temperatura ambiente. Las placas fueron lavadas dos veces con PBS/0.05% Tween- 20 e incubadas con 100ul/pozo de lisado celular durante la noche a 4°C. Las placas ELISA fueron lavadas cuatro veces con PBS/0.05% Tween- 20 e incubadas durante 1 hora a temperatura ambiente con 100ul/pozo de anticuerpo de anti- fosfotirosina HRP- conjugado 4G10 (Upstate, Dundee Technology Park, Dundee, UK, DD2 1SW, Catálogo No. 16- 105) diluido 1:6000 en 3% Top Block. Las placas ELISA fueron lavadas cuatro veces con PBS/0.05% Tween- 20 y desarrolladas con 100ul/pozo de sustrato TMB (Sigma- Aldrich Company Ltd, Catálogo No. T0440) . La reacción fue detenida después de 15 minutos con la adición de 25 µl/pozo de ácido azufréico 2M. Las absorbancias se determinaron a 450nm utilizando el Tecan SpectraFluor Plus. El valor mínimo fue restado de todos los valores, y la señal se graficó contra concentración de compuesto para generar datos IC50 .

128

Los compuestos del invento fueron activos en los ensayos anteriores, por ejemplo, generalmente mostrando valores IC50 menores de 40µM en el Ensayo A y 0.4µM en el Ensayo B. Valores IC50 ilustrativos adicionales obtenidos utilizando el Ensayo B para una selección de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud se muestran en la Tabla B a continuación.

5

Tabla B – Valores IC50 medios obtenidos utilizando el Ensayo B

Ejemplo No.	IC50 medio(µM)
1	0.354
2.1	0.008
3	0.028
4.2	0.302

Como resultado de su actividad en los ensayos descritas anteriormente, se espera que los compuestos del presente invento sean útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas solo o en parte por actividad de enzimas EphB4, es decir los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto inhibitorio de EphB4 en un animal de sangre caliente en necesidad de tal tratamiento. Así, los compuestos del presente invento proporcionan un método para tratar la proliferación de células malignas caracterizada por inhibición de la enzima EphB4, es decir los compuestos se pueden utilizar para producir un efecto anti- proliferativo mediado solo o en parte por la inhibición de EphB4.

10

Según otro aspecto del presente invento se proporciona un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente para utilizar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

15

Así según un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente para utilizar como un medicamento.

20

Según un aspecto adicional del invento se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para utilizar en la producción de un efecto inhibitorio de EphB4 en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

25

Según una característica adicional de este aspecto del invento se proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de EphB4 en un animal de sangre caliente, tal como el

129

hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

5 Según un aspecto adicional del invento se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para utilizar en la producción de un efecto anti- angiogénico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

10 Según una característica adicional de este aspecto del invento se proporciona un método para producir un efecto anti- angiogénico en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

15 Según una característica adicional de este aspecto del invento se proporciona un método de tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

20 Según una característica adicional de este aspecto del invento se proporciona un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para utilizar en el tratamiento de cáncer.

Según una característica adicional de este aspecto del invento se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Como se definió anteriormente, para utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

25 En un aspecto adicional del presente invento se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de enfermedad tumoral sólida, en particular neuroblastomas, cáncer de mama, hígado, pulmón y colon o leucemias.

30 Según una característica adicional de este aspecto del invento se proporciona un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

130
como se definió anteriormente, para utilizar en el tratamiento de enfermedad tumoral sólida, en particular neuroblastomas, cáncer de mama, hígado, pulmón y colon o leucemias.

En un aspecto adicional del presente invento se proporciona un método de tratamiento de neuroblastomas, cáncer de mama, hígado, pulmón y colon o leucemias en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

El tratamiento anti- cáncer definido anteriormente se puede aplicar como una única terapia o puede involucrar, además del compuesto del invento, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal tratamiento conjunto se puede lograr por vía de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de oncología médica es práctica normal utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica los otros componentes(s) de tal tratamiento conjunto además del tratamiento anti- angiogénico definido anteriormente pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti- tumorales :

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se utiliza en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cis- platina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoúreas) ; antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas tipo 5- fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiloúrea y gemcitabina) ; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tipo adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina- C, dactinomicina y mitramicina) ; agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca tipo vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, taxoides tipo taxol y taxotere, e inhibidores de polo quinasa) ; e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tipo etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecina) ;

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno) , antiandrogenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona) , antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina) , progestogenos (por ejemplo acetato de megestrol)

131
, inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5a- reductasa tal como finasterida;

(iii) agentes anti- invasión [por ejemplo inhibidores de la familia de quinasas c- Src tipo 4- (6- cloro- 2,3 - metilendioxi-anilino) - 7- [2- (4- metilpiperazin- 1 - il) etoxilo] - 5 - tetrahidropiran- 4 - iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y bosutinib (SKI- 606) , e inhibidores de metaloproteinasa tipo marimastat e inhibidores de la función receptora de activador de plasminogeno de uroquinasa] ;

(iv) inhibidores de función de factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento y anticuerpos de receptores de factor de crecimiento [por ejemplo el anticuerpo anti- erbB2 trastuzumab y los anticuerpos anti- erbB1 cetuximab (C225) y panitumumab] ; tales inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de la tirosinquinasa [por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosinquinasa de la familia EGFRtal como gefitinib (ZD1839) , erlotinib (OSI- 774) y CI 1033, e inhibidores de erbB2 tirosinquinasa tal como lapatinib) , inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores del factor de crecimiento de insulina, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas y/o quinasa bcr/abl tal como imatinib, dasatinib (BMS- 354825) y nilotinib (AMN107) , inhibidores de señalización celular a través de quinasas MEK, AKT, PI3, c- kit, Flt3, CSF- 1R y/o aurora] ; tales inhibidores también incluyen inhibidores de quinasa dependientes de ciclina incluyendo inhibidores CDK2 y CDK; y tales inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de señalización Ras/Raf tal como inhibidores de transferasa de farnesilo, por ejemplo sorafenib (BAY 43- 9006) , tipifarnib (RI 15777) y lonafarnib (SCH66336) ;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos de factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo un anticuerpo de factor de crecimiento celular endotelial anti- vascular tal como bevacizumab (Avastin™) o, por ejemplo, un inhibidor del receptor tirosinquinasa del VEGF tal como vandetanib (ZD6474) , vatalanib (PTK787) , sunitinib (SU11248) , axitinib (AG- 013736) , pazopanib (GW 786034) y 4- (4- fluoro- 2- metilindol- 5- iloxi) - 6- metoxi- 7- (3- pirrolidin- 1- ilpropoxi) quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro WO 00/47212) , o, por ejemplo, un compuesto que funciona mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina α vP3 y

132

angiostatina)] ;

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti- ras;

5 (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia de pro- fármacos enzimáticos dirigida a genes) enfoques tales como aquellos que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacterial y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tal como terapia genética de resistencia a
10 múltiples fármacos; y

(ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques ex- vivo e in- vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales, tal como transfección con citoquinas tal como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias macrófagas de granulocitos, enfoques para disminuir anergia de células T, enfoques utilizando células inmunes transfectadas
15 tales como células dendríticas transfectadas por citoquinas, enfoques utilizando líneas celulares tumorales transfectadas por citoquinas y enfoques utilizando anticuerpos anti- idiotípicos.

Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de este invento dentro del rango de dosificación descrito anteriormente y
20 el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

Según este aspecto del invento se proporciona una combinación apropiada para utilizar en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares (tal como enfermedad tumoral sólida) comprendiendo un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como se definió anteriormente y un agente anti- tumoral adicional como se definió anteriormente.

25 Según este aspecto del invento se proporciona un producto farmacéutico comprendiendo un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como se definió anteriormente y un agente anti- tumoral adicional como se definió anteriormente para el tratamiento conjunto de cáncer.

En una realización de este aspecto del invento, se proporciona una combinación apropiada para utilizar en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares (tal como enfermedad tumoral
30 sólida) comprendiendo un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor del receptor

133

tirosinquinasa del VEGF, por ejemplo 4- (4- fluoro- 2- metilindol- 5- iloxi) - 6- metoxi- 7- (3- pirrolidin- 1- ilpropoxi) quinazolina (AZD2171) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una sal preferida de 4- (4- fluoro- 2- metilindol- 5- iloxi) - 6- metoxi- 7- (3- pirrolidin- 1- ilpropoxi) quinazolina (AZD2171) es la sal de maleato (AZD2171 maleato) la cual se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 05/061488. La sal de maleato AZD2171 se puede sintetizar según los procesos descritos en WO 05/061488.

En una realización de este aspecto del invento, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor del receptor tirosinquinasa del VEGF, por ejemplo 4- (4- fluoro- 2- metilindol- 5- iloxi) - 6- metoxi- 7- (3- pirrolidin- 1- ilpropoxi) quinazolina AZD2171, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se afirmó anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad de proliferación celular particular necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad tratada. Una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, 1- 100 mg/kg, preferiblemente 1- 50 mg/kg se contempla.

Los tratamientos de combinación del presente invento como se definieron en la presente son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o de permeabilidad vascular. La angiogénesis y/o un aumento en permeabilidad vascular está presente en un amplio rango de estados patológicos incluyendo cáncer (incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma) , diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, neuropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, asma, linfodema, endometriosis, sangrado uterino disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retíales incluyendo degeneración macular relacionada con la edad.

Se espera que los tratamientos de combinación del presente invento sean particularmente útiles en la profilaxis y tratamiento de enfermedades tales como cáncer y Sarcoma de Kaposi. En particular se espera que tales tratamientos de combinación del invento sean útiles en el tratamiento de cáncer, por ejemplo cáncer de pulmón, cabeza y cuello, cerebro, colon, recto, esófago, estomago, hígado, tracto biliar, tiroides, riñón, cerviz, ovario, útero, piel, mama, vejiga, próstata, páncreas e incluyendo malignidades hematológicas tales como leucemia, mieloma

134

múltiple y linfoma.

En particular se espera que tales tratamientos de combinación del invento retarden ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes.

Mas particularmente se espera que tales tratamientos de combinación del invento inhiban cualquier forma de cáncer asociada con el VEGF incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma y también, por ejemplo, inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes los cuales están asociados con el VEGF, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes del VEGF para su crecimiento y diseminación, incluyendo por ejemplo, ciertos tumores del colon, recto, páncreas, cerebro, vejiga, ovario, mama, próstata, pulmón, vulva, hígado y piel.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de actividad anti- angiogénica en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación para nuevos agentes terapéuticos.

El invento ahora se ilustrará en los siguientes Ejemplos en los cuales, generalmente:

- (i) las temperaturas son dadas en grados Centígrados (°C) ; las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango entre 18 y 25°C;
- (ii) Las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro; la evaporación del solvente se realizó utilizando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600 a 4000 Pascales; 4.5 a 30mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;
- (iii) cromatografía se refiere a cromatografía flash sobre gel de sílice; cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó sobre placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido mediante TLC y/o LC- MS analítico, y los tiempos de reacción son dados solamente por ilustración. Los tiempos de retención (TR) fueron medidos sobre un sistema LC/MS Waters 2790/ZMD Micromass equipado con una columna Waters Symmetry (C18, 3.5µM, 4.6 x 50 mm) o una columna Waters Sunfire (C18, 3.5µM, 4.6 x 50 mm) ; detección UV 254 nM y MS; elución: tasa de flujo 2.5 ml/min, gradiente lineal desde 95% agua - 5% metanol

135

conteniendo 5% ácido fórmico a 40% agua - 55% acetonitrilo - 5% metanol
conteniendo 5% ácido fórmico durante 3 minutos; luego el gradiente lineal a 95%
acetonitrilo - 5% metanol conteniendo 5% ácido fórmico durante 1 minuto;

(v) los productos finales tuvieron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear
5 protónica y/o datos espectrales de masa;

(vi) los rendimientos son dados solamente por ilustración y no necesariamente son aquellos
que se pueden obtener mediante desarrollo diligente de procesos; las preparaciones
fueron repetidas si más material fue requerido;

(vii) cuando son dados, los datos NMR están en la forma de valores delta para protones
10 diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) relativos a tetrametilsilano
(TMS) como un estándar interno, determinado a 500 MHz utilizando sulfóxido de
dimetilo perdeuterio (DMSO- d6) como solvente a menos que se indique lo contrario;
las siguientes abreviaturas han sido utilizadas: s, sencillo; d, doblete; t, triplete; q,
cuarteto; m, múltiplo; br, ancho;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; unidades y símbolos SI son
15 utilizados;

(ix) las proporciones de solvente son dadas en términos volumen: volumen (v/v) ; y

(x) los espectros de masa fueron corridos con una energía electrónica de 70 electrón
volts en el modo de ionización química (CI) utilizando una sonda de exposición directa; donde la
20 ionización indicada fue realizada por el impacto electrónico (EI) , bombardeo rápido de átomos
(FAB) o electroatomización (ESP) ; valores para m/z son dados; generalmente, solo iones que
indiquen la masa precursora son reportados;

y a menos que se afirme lo contrario, la masa iónica citada es (MH)⁺ la cual se refiere a la masa
iónica protonada; la referencia a M⁺ es la masa iónica generada por la pérdida de un electrón; y
25 referencia a M- H⁺ es a la masa iónica generada por la pérdida de un protón;

(xi) a menos que se indique lo contrario los compuestos que contienen un carbono
asimétricamente sustituido y/o átomo de azufre no han sido resueltos;

(xii) donde una síntesis es descrita como análoga a aquella descrita en un ejemplo
anterior las cantidades utilizadas son los equivalentes de proporciones milimolares a aquellos
30 utilizados en el ejemplo anterior;

(xiii) las reacciones de microondas fueron realizadas en un sintetizador de microondas

136

Personal Chemistry EMRYS™ Optimizer EXP;

(xiv) la cromatografía líquida preparativa de alto desempeño (HPLC) fue realizada sobre un instrumento Waters utilizando las siguientes condiciones:

Columna: 30 mm x 15 cm Xterra Waters, C18, 5 mm

5 Solvente A: Agua con ácido acético al 1% o 2 g/l carbonato de amonio

Solvent B: Acetonitrilo

Tasa de flujo: 40 ml / min

Tiempo de Corrida: 15 minutos con un gradiente de 10 minutos desde 5- 95% B

Longitud de onda: 254 nm

10 Volumen de inyección 2.0- 4.0 ml.

Además, las siguientes abreviaturas han sido utilizadas, donde se requirió:-

NMP 1- metil- 2- pirrolidinona;

DMA N, N- dimetilacetamida;

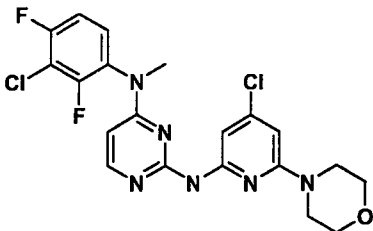
DCM Diclorometano;

15 DMF N,N- dimetilformamida; y

Éter éter de dietilo.

Ejemplo 1

20 N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- il) - N'- metil-
pirimidina- 2,4- diamina



25 Una mezcla de 2- cloro- N- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- metil- pirimidin- 4- amina (Método 6, 180 mg, 0.62 mmol) , 4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- amina (Método 1, 138 mg, 0.65 mmol) , carbonato de potasio (1.72 g, 12.5 mmol) , Pd2dba3 (18 mg, 0.031 mmol) y Xantphos (36 mg, 0.062 mmol) en tolueno degasificado con argón (15 ml) se sometió a reflujo durante 15 horas. Después de la filtración, el solvente fue retirado al vacío y el residuo absorbido en cloruro de metileno y purificado sobre gel de sílice (1 a 4% MeOH en CH2Cl2) para

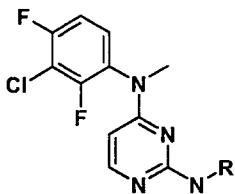
137

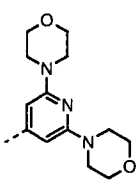
proporcionar el compuesto del título (230 mg, 79% rendimiento) como un sólido blanco.
Espectro NMR (500 MHz, DMSOd6) 3.35 (s, 3H) , 3.37- 3.47 (m, 4H) , 3.60- 3.68 (m, 4H) ,
6.30 (bs, 1H) , 6.37 (s, 1H) , 7.26- 7.36 (m, 1H) , 7.45 (dd, 1H) , 7.58 (ddd, 1H) , 8.14 (d, 1H) ,
9.02 (s, 1H) . Espectro de Masa: MH⁺ 467.

5

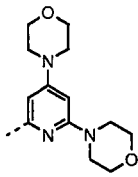
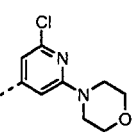
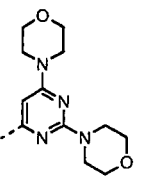
Ejemplo 2

El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se repitió utilizando el amino heterociclo apropiado. Así se obtuvieron los compuestos descritos a continuación.



Ejemplo	Nombre	R (amina de inicio)	Ión molecular (MH ⁺)	Espectro NMR
2.1	N'-(3- cloro- 2,4- difluoro - fenil) - N- (2,6- dimorf olin- 4- ilpiridin- 4- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- di amina	 (Método 2)	518	3.24- 3.30 (m, 8H) , 3.38 (s, 3H) , 3.64- 3.69 (m, 8H) , 5.93 (bs, 1H) , 6.61 (s, 2H) , 7.47 (dd, 1H) , 7.60 (ddd, 1H) , 8.02 (d, 1H) , 9.17 (s, 1H)

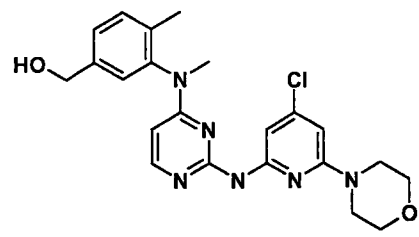
138

2.2	N'- (3- cloro- 2,4- difluoro - fenil) - N- (4,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 2- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- di amina	 (Método 3)	518	3,10- 3.20 (m, 4H) , 3.35- 3.42 (m, 7H) , 3.64- 3.72 (m, 8H) , 5.82 (s, 1H) , 5.92 (bs, 1H) , 7.23 (bs, 1H) , 7.46 (dd, 1H) , 7.60 (ddd, 1H) , 8.01 (d, 1H) , 8.22 (bs, 1H)
2.3	N'- (3- cloro- 2,4- difluoro - fenil) - N- (2- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 4 - il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina	 (Método 4)	467	3.25- 3.32 (m, 4H) , 3.37 (s, 3H) , 3.63- 3.69 (m, 4H) , 6.22 (bs, 1H) , 7.03 (bs, 1H) , 7.26- 7.35 (m, 1H) , 7.46 (dd, 1H) , 7.59 (ddd, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 8.64 (s, 1H)
2.4	N'- (3- cloro- 2,4- difluoro - fenil) - N- (2,6- dimorfolin- 4- ilpirimidin- 4- il) - N'- metil- pirimidina- 2, 4- diamina	 (Método 5)	519	3.34- 3.42 (m, 7H) , 3.53- 3.67 (m, 12H) , 6.03 (bs, 1H) , 6.93 (bs, 1H) , 7.47 (dd, 1H) , 7.60 (ddd, 1H) , 8.06 (d, 1H) , 8.66 (s, 1H)

Example 3

139

[3- [[2- [(4- chloro- 6- morpholin- 4- yl)- pyridin- 2- yl) amino] pyrimidin- 4- yl] - methyl- amino] - 4- methyl- phenyl] methanol



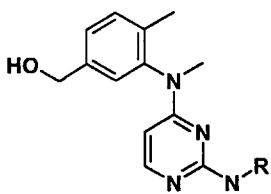
Después de el procedimiento descrito en Ejemplo 1, 2- cloro- N- [5- [(dimetil- tert- butilsilil) oximetil] - 2- metil- fenil] - N- metil- pirimidin- 4- amina (Método 7, 180 mg, 0.48 mmol) y 4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- amina (Método 1, 107 mg, 0.50 mmol) se hicieron reaccionar para proporcionar N- (4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- il) - N'- [5- [(dimetil - tert- butil- silil) oximetil] - 2- metil- fenil] - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina en rendimiento del 68%. Espectro NMR (500 MHz, CDC13) 0.09 (s, 6H) , 0.92 (s, 9H) , 2.13 (s, 3H) , 3.44 (s, 3H) , 3.48 (bs, 4H) , 3.80 (bs, 4H) , 4.72 (d, 2H) , 5.48 (bs, 1H) , 6.24 (s, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 7.24- 7.30 (m, 2H) , 7.52 (bs, 1H) , 7.80 (bs, 1H) , 7.95 (bs, 1H) . Espectro de Masa: MH⁺ 555.

N- (4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- il) - N'- [5- [(dimetil- tert- butil- silil) oximetil] - 2 - metil- fenil] - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina (180 mg, 0.32 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se agregó ácido clorhídrico 2N (0.70 ml) . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y el solvente se evaporó. El residuo se neutralizó con una cantidad mínima de hidróxido de amonio y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Después de la evaporación, el residuo fue triturado en una mezcla de éter de dietilo y pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (71 mg, 50% rendimiento) . Espectro NMR (500 MHz, DMSOd6, 353 K) 2.11 (s, 3H) , 3.39 (s, 3H) , 3.49 (bs, 4H) , 3.70 (bs, 4H) , 4.53 (d, 2H) , 4.96 (bs, 1H) , 5.64 (bs, 1H) , 6.40 (s, 1H) , 7.20 (s, 1H) , 7.28 (d, 1H) , 7.35 (d, 1H) , 7.64 (bs, 1H) , 7.93 (d, 1H) , 8.41 (bs, 1H) . Espectro de Masa: MH⁺441.

Ejemplo 4

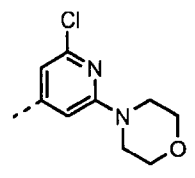
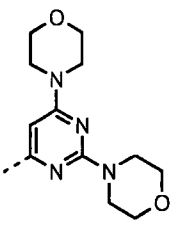
El procedimiento descrito en Ejemplo 3 se repitió utilizando el amino heterociclo apropiado. Así se obtuvieron los compuestos descritos a continuación.

140



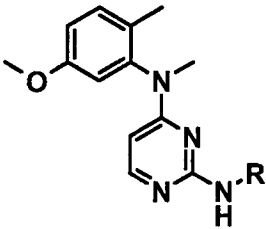
Ejemplo	Nombre	R (amina de inicio)	Ión molecular (MH ⁺)	Espectro NMR
4.1	[3- [[2- [(2,6- dimorfoli n- 4- ilpiridin- 4- il) amin o] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4- metil- fenil] metanol	 (Método 2)	492	2.08 (s, 3H) , 3.32 (bs, 8H) , 3.36 (s, 3H) , 3.64- 3.71 (m, 8H) , 4.49 (d, 2H) , 5.07 (t, 1H) , 5.38 (bs, 1H) , 6.70 (s, 2H) , 7.17 (s, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 7.33 (d, 1H) , 7.83 (d, 1H) , 8.94 (bs, 1H)
4.2	[3- [[2- [(4,6- dimorfoli n- 4- ilpiridin- 2- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4- metil- fenil] metanol	 (Método 3)	492	2.08 (s, 3H) , 3.25 (bs, 3H) , 3.34- 3.44 (m, 8H) , 3.63- 3.74 (m, 8H) , 4.49 (d, 2H) , 5.22 (t, 1H) , 5.34 (bs, 1H) , 5.85 (bs, 1H) , 7.19 (s, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.35 (d, 1H) , 7.45 (bs, 1H) , 7.83 (bs, 1H) , 8.18 (bs, 1H)



4.3	[3 - [[2- [(2- cloro- 6- mor pholin- 4- il- piridin- 4- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4- metil- fenil] metanol	 (Método 4)	441	2.08 (s, 3H) , 3.37 (bs, 7H) , 3.64- 3.73 (m, 4H) , 4.50 (s, 2H) , 5.08 (bs, 1H) , 5.44 (bs, 1H) , 7.17 (s, 1H) , 7.24 (bs, 2H) , 7.26 (d, 1H) , 7.34 (d, 1H) , 7.88 (bs, 1H) , 9.46 (bs, 1H)
4.4	[3- [[2- [(2,6- dimorfoli n- 4- ilpirimidin- 4- il) amino] pirimidin- 4- il] - m etil- amino] - 4- metil- fenil] metanol	 (Método 5)	493	2.11 (s, 3H) , 3.39 (s, 3H) , 3.50(bs,4H) , 4.59- 4.76 (m, 12H) , 4.53 (s, 2H) , 5.13 (s, 1H) , 5.47 (bs, 1H) , 7.20 (bs, 1H) , 7.21 (s, 1H) , 7.30 (d, 1H) , 7.37 (d, 1H) , 7.91 (bs, 1H) , 8.34 (bs, 1H)

Ejemplo 5

El procedimiento descrito en Ejemplo 1 se repitió utilizando el amino heterociclo apropiado. Así se obtuvieron los compuestos descritos a continuación.



Ejemplo	Nombre	R (amina de inicio)	MH ⁺	Espectro NMR

142

5.1 ^a	N4- (5- metoxilo- 2- metilfenil) - N4- metil- N2- (2- (4- metilpiperazin- 1 - il) - 6- morfolinopiridin- 4- il) pirimidina- 2,4- diamina		505	2.06 (s, 3H) , 2.85 (s, 3H) , 3.04- 3.18 (m,4H) , 3.38- 3.44 (m, 4H) , 3.48 (s, 3H) , 3.49- 3.54 (m, 2H) , 3.66- 3.72 (m, 4H) , 3.75 (s, 3H) , 4.25- 4.32 (m, 2H) , 5.67 (d, 1H) , 6.50 (s, 1H) , 6.56 (s, 1H) , 6.93 (d, 1H) , 7.00 (dd, 1H) , 7.33 (d, 1H) , 7.85 (d, 1H)
5.2 ^b	1- (4- (4- ((5- metoxi- 2- metilfenil) (metil) a mino) pirimidin- 2 - ilamino) - 6- morfolinopiridin- 2- il) piperidin- 4- ol		506	1.28- 1.42 (m,2H) , 1.70- 1.82 (m,2H) , 2.01 (s, 3H) , 2.87- 3.02 (m, 2H) , 3.27- 3.34 (m, 4H) , 3.38 (s, 3H) , 3.64 (dddd, 1H) , 3.58- 3.71 (m, 5H) , 3.74 (s, 3H) , 3.92 (bs, 2H) , 4.65 (d, 1H) , 5.36 (bs, 1H) , 6.64 (bs, 1H) , 6.81 (bs, 1H) , 6.87 (d, 1H) , 6.92 (d, 1H) , 7.29 (d, 1H) , 7.83 (bs, 1H) , 9.08 (bs, 1H)

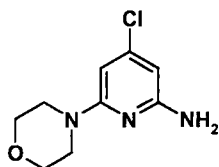
^a : 2- cloro- N- (5- metoxi- 2- metilfenil) - N- metilpirimidin- 4- amina (190 mg, 0.72 mmol, método 10) , 2- (4- metilpiperazin- 1- il) - 6- morfolinopiridin- 4- amina (210 mg, 0.76 mmol, método 8) se hicieron reaccionar como se describió en el Ejemplo 1. La purificación se realizó mediante HPLC utilizando una columna de fase inversa Waters X- Bridge (sílice de 5 micras, diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm) y mezclas polares de agua decrecientes (conteniendo 0.2% carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones fueron evaporadas hasta

sequedad para proporcionar el producto deseado (65.0 mg, 17.88 %) como una espuma de color amarillo pálido.

: 2- cloro- N- (5- metoxil- 2- metilfenil) - N- metilpirimidin- 4- amina (159 mg, 0.60 mmol, método 10) , 1- (4- amino- 6- morfolinopiridin- 2- il) piperidin- 4- ol (140 mg, 0.50 mmol, método 9) , se hicieron reaccionar como se describió en el Ejemplo 1 excepto que después de 4 hrs, se agregó más 2- cloro- N- (5- metoxi- 2- metilfenil) - N- metilpirimidin- 4- amina (66.3 mg, 0.25 mmol) , tris(dibenzilidenacetona) dipaladio (23.03 mg, 0.03 mmol) y 9,9- dimetil- 4,5- bis(difenilfosfino) xanteno (29.1 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 hrs más. La mezcla de reacción fue eluida a través de una columna SCX- 2 (10g) con 1) diclorometano, 2) metanol y 3) amoníaco metanólico 7N. Las fracciones deseadas fueron recolectadas y concentradas hasta sequedad para proporcionar un residuo marrón oscuro. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 100% acetato de etilo en diclorometano. El solvente se evaporó hasta sequedad y la espuma rosada pálida resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa utilizando una columna de fase inversa Waters X- Terra (C- 18, sílice de 5 micras, diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm, tasa de flujo de 40 ml/minuto) utilizando mezclas polares de agua decrecientes (conteniendo 0.2% carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente para proporcionar 1- (4- ((5- metoxi- 2- metilfenil) (metil) amino) pirimidin- 2- ilamino) - 6- morfolinopiridin- 2- il) piperidin- 4- ol (40.0 mg, 15.73 %) como un espuma de color amarillo pálido.

Método 1

4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- amina



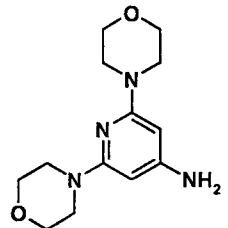
Una mezcla de 2- amino- 4,6- dicloro- piridina (900 mg, 5.52 mmol, descrita en Rec. Trav. Chim. Pays- Bas 1950, vol. 69, p. 673- 690) , morfolina (4.80 ml, 55.2 mmol) y DMSO (0.39 ml, 5.52 mmol) se calentó sobre un sintetizador de microondas Personal Chemistry EMRYS™ Optimizer EXP a 170°C durante 30 minutos. Después de enfriar, se retiró la morfolina al vacío, el residuo se trató con 30% hidróxido de amonio y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La

Handwritten signature

evaporación del solvente y purificación del residuo sobre gel de sílice (3 a 4% MeOH en CH₂Cl₂) proporcionaron 4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- amina (890 mg, 72% rendimiento) y su isómero 6- cloro- 4- morfolin- 4- il- piridin- 2- amina (190 mg, 16% rendimiento) . Espectro NMR (500 MHz, CDC13) 3.43- 3.45 (m, 4H) , 3.76- 3.78 (m, 4H) , 4.30 (bs, 2H) , 5.91 (s, 1H) , 5.97 (s, 1H) . Espectro de Masa: MH⁺ 214.

Método 2

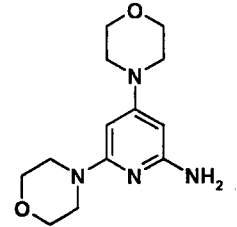
2,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 4- amina



Una mezcla de 4- amino- 2,6- dicloro- piridina (900 mg, 5.52 mmol) , morfolina (4.8 ml, 55.2 mmol) y DMA (1.0 ml, 11 mmol) se calentó sobre un sintetizador de microondas Personal Chemistry EMRYS™ Optimizer EXP a 240°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la morfolina se retiró al vacío, el residuo se trató con 30% hidróxido de amonio y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación del solvente y purificación del residuo sobre gel de sílice (3% MeOH en CH₂Cl₂) seguido por trituración en éter proporcionaron 2,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 4- amina (950 mg, 65% rendimiento) . Espectro NMR (500 MHz, CDC13) 3.39- 3.42 (m, 8H) , 3.77- 3.79 (m, 8H) , 3.91 (bs, 2H) , 5.39 (s, 2H) . Espectro de Masa: MH⁺ 265.

Método 3

4,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 2- amina



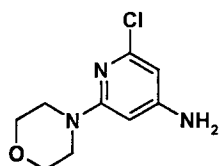
Una mezcla de 2- amino- 4,6- dicloro- piridina (2.0 g, 12.2 mmol) , morfolina (10.7 ml, 123 mmol) y DMSO (0.87 ml, 12 mmol) se calentó sobre un sintetizador de microondas Personal

145

Chemistry EMRYS™ Optimizer EXP a 220°C durante 20 minutos. Después de enfriar, la morfolina se retiró al vacío, el residuo se trató con 30% hidróxido de amonio y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación del solvente y purificación del residuo sobre gel de sílice (3 a 4% MeOH en CH₂Cl₂) proporcionaron una goma que fue triturada en éter para proporcionar 4,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 2- amina (900 mg, 28% rendimiento) . Espectro NMR (500 MHz, CDC13) 3.20- 3.22 (m, 4H) , 3.40- 3.42 (m, 4H) , 3.79- 3.81 (m, 8H) , 4.20 (bs, 2H) , 5.44 (s, 1H) , 5.46 (s, 1H) . Espectro de Masa: MH⁺ 265.

Método 4

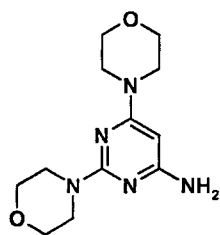
2- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 4- amina



Una mezcla de 4- amino- 2,6- dicloro- piridina (2.0 g, 12.2 mmol) , morfolina (10.7 ml, 123 mmol) y DMSO (0.87 ml, 12.3 mmol) se calentó sobre un sintetizador de microondas Personal Chemistry EMRYS™ Optimizer EXP a 170°C durante 1 hora. Después de enfriar, la morfolina fue retirada al vacío, el residuo se trató con 30% hidróxido de amonio y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La evaporación del solvente y purificación del residuo sobre gel de sílice (2 a 3% MeOH en CH₂Cl₂) proporcionaron 2- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 4- amina (1.4 g, 53% rendimiento) . Espectro NMR (500 MHz, CDC13) 3.42- 3.44 (m, 4H) , 3.76- 3.78 (m, 4H) , 4.07 (bs, 2H) , 5.69 (s, 1H) , 6.04 (s, 1H) . Espectro de Masa: MH⁺ 214.

Método 5

2,6- dimorfolin- 4- ilpirimidin- 4- amina



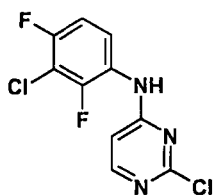
Una mezcla de 4- amino- 2,6- dicloropirimidina (1.64 g, 10.0 mmol) , morfolina (8.7 ml, 100 mmol) y DMA (1.90 ml, 20 mmol) se calentó a 180°C durante 1 hora. Después de enfriar, la

146
morfolina se retiró al vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (2 a 4% MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar 2,6- dimorfolin- 4- ilpirimidin- 4- amina (2.1 g, 79% rendimiento) como un sólido blanco. Espectro NMR (500 MHz, CDC13) 3.45- 3.49 (m, 4H) , 3.71- 3.75 (m, 12H) , 4.37 (bs, 2H) , 5.07 (s, 1H) . Espectro de Masa: MH⁺ 266.

5

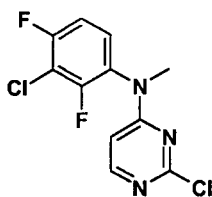
Método 6

2- cloro- N- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) pirimidin- 4- amina



10 Una mezcla de 2,4- dicloropirimidina (6.0 g, 40.5 mmol) , 3- cloro- 2,4- difluoroanilina (6.28 g, 38.5 mmol) , diisopropiletilamina (9.16 ml, 52.7 mmol) y pentanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua, se secó y se concentró. El material crudo fue triturado en cloruro de metileno y el sólido blanco recolectado por filtración para proporcionar 2.1 g del producto deseado. El filtrado fue concentrado y purificado sobre gel de sílice (10 a 50% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar otros 1.9 g de material (rendimiento total 4.0 g, 36%) . Espectro NMR (500 MHz, DMSOd6) 6.80 (d, 1H) , 7.38 (ddd, 1H) , 7.74 (ddd, 1H) , 8.21 (d, 1H) , 9.95 (bs, 1H) ; Espectro de Masa MH⁺ 276.

2- cloro- N- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- metil- pirimidin- 4- amina



20 Se agregó yodometano (0.55 mL, 8.91 mmol) por goteo a una suspensión de 2- cloro- N- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) pirimidin- 4- amina (2.45 g, 8.91 mmol) y CS₂CO₃ (5.79 g, 17.8 mmol) en 15 mL de acetonitrilo y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y la solución se filtró y evaporó. La purificación del residuo sobre gel de sílice (10 a 30% EtOAc en éter de petróleo)

14/12

proporcionó

2- cloro- N- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- metil- pirimidin- 4- amina (2.20 g, 86%) como un aceite el cual se solidificó al sentar. Espectro NMR (500 MHz, DMSOd6) 3.36 (s, 3H) , 6.53 (bs, 1H) , 7.49 (ddd, 1H) , 7.62 (ddd, 1H) , 8.15 (bs, 1H) ; Espectro de Masa MH⁺ 290.

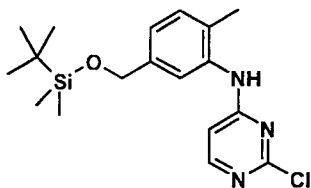
5 Método 7

[3- [(2- cloropirimidin- 4- il) amino] - 4- metil- fenil] metanol



Una mezcla de 2,4- dicloropirimidina (4 g, 27 mmol) , (3- amino- 4- metilfenil) metanol (3.7 g, 27 mmol) , trietilamina (4.13 ml, 29.7 mmol) en etanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua, se secó y se concentró. El material crudo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 5% metanol en DCM) . Después de recolección de las fracciones y evaporación del solvente, el residuo se agitó en DCM (60 ml) , se filtró y secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.6 g, 39%) . Espectro NMR (500 MHz, DMSOd6) 2.15 (s, 3H) , 4.46 (d, 2H) , 5.18 (t, 1H) , 6.44 (m, 1H) , 7.14 (d, 1H) , 7.22 (s, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 8.07 (d, 1H) , 9.55 (bs, 1H) ; Espectro de Masa MH⁺ 250.

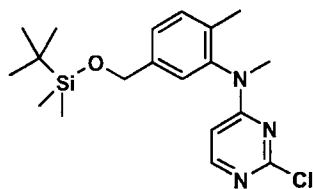
2- cloro- N- [5- [(dimetil- tert- butil- silil) oximetil] - 2- metil- fenil] pirimidin- 4- amina



Una mezcla de [3- [(2- cloropirimidin- 4- il) amino] - 4- metil- fenil] metanol (20.0 g, 80.1 mmol) , cloruro de tert- butildimetilsililo (18.1 g, 120 mmol) e imidazol (16.3 g, 240 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo fue tomado en éter de dietilo y lavado con agua. La fase orgánica fue concentrada y purificada sobre gel de sílice (10% EtOAc en CH2Cl2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (19.3 g, 66%> rendimiento) . Espectro NMR (500 MHz, DMSOd6) 0.11 (s, 6H) , 0.93 (s, 9H) , 2.20 (s, 3H) , 4.72 (s, 2H) ,

6.52 (bs, 1H) , 7.15 (d, 1H) , 7.29- 7.31 (m, 2H) , 8.11 (d, 1H) , 9.57 (bs, 1H) . Espectro de Masa
MH⁺ 364.

**2- cloro- N- [5- [(dimetil- tert- butil- silil) oximetil] - 2- metil- fenil] - N- metil- pirimidin-
4- amina**

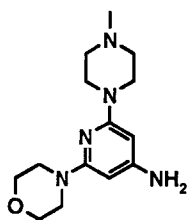


Se agregó yodometano (0.85 ml, 13.7 mmol) por goteo a una suspensión de 2- cloro- N- [5 -
[(dimetil- tert- butil- silil) oximetil] - 2- metil- fenil] pirimidin- 4- amina (5.0 g, 13.7 mmol) y
Cs₂CO₃ (8.94 g, 27.5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó
a 45°C para 3 horas. Después de la evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en
DCM y la solución se filtró y evaporó.

La purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (0 a 10% EtOAc en
CH₂Cl₂) proporcionó 2- cloro- N- [5 - [(dimetil- tert- butil- silil) oximetil] - 2- metil- fenil] -
N- metil- pirimidin- 4- amina (5.2 g, 100%) como un aceite. Espectro NMR (500 MHz,
DMSO-d₆) 0.10 (s, 6H) ,
0.92 (s, 9H) , 2.10 (s, 3H) , 3.36 (s, 3H) , 4.74 (s, 2H) , 5.83 (d, 1H) , 7.23 (s, 1H) , 7.35 (d,
1H) , 7.44 (d, 1H) , 7.97 (d, 1H) . Espectro de Masa MH⁺ 378.

Método 8

2- (4- metilpiperazin- 1- il) - 6- morfolinopiridin- 4- amina



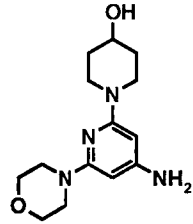
2- cloro- 6- morfolinopiridin- 4- amina (300 mg, 1.40 mmol, del método 4) , n- metilpiperazina
(3.11 mL, 28.08 mmol) se disolvió en DMA (2 mL) y se calentó en un autoclave a 190 °C
durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se diluyó con
diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa

149

acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, lavaron con una solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron para proporcionar el producto crudo como un aceite de color naranja oscuro. La mezcla de reacción fue purificada mediante HPLC preparativa utilizando una columna de fase inversa Waters X- Bridge (sílice de 5 micras, diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm) y mezclas polares de agua decrecientes (conteniendo 0.2% carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones fueron evaporadas hasta sequedad para proporcionar 2- (4- metilpiperazin- 1- il) - 6- morfolinopiridin- 4- amina (225 mg, 57.8 %) como una espuma amarilla. Espectro NMR (500 MHz, CDC13) : 2.33 (s, 3H) , 2.46- 2.53 (m, 4H) , 3.38- 3.43 (m, 4H) , 3.44- 3.50 (m, 4H) , 3.76- 3.81 (m, 4H) , 3.86 (bs, 2H) , 5.37 (d, 1H) , 5.42 (d, 1H)

Método 9

1- (4- amino- 6- morfolinopiridin- 2- il) piperidin- 4- ol



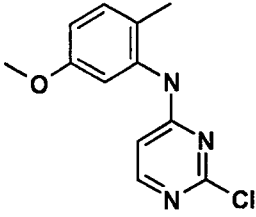
2- cloro- 6- morfolinopiridin- 4- amina (0.40 g, 1.87 mmol, a partir del método 4) y 4- hidroxilopiperidina (2.84 g, 28.08 mmol) se disolvieron en DMA (3 mL) y sellaron en un tubo microondas. La reacción se calentó a 250°C durante un periodo de 1 hora y 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción fue enfriada con agua, saturada con cloruro de sodio y extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas para proporcionar el producto crudo como un aceite de color naranja oscuro. La mezcla de reacción fue purificada mediante HPLC preparativa utilizando una columna de fase inversa Waters X- Terra (C- 18, sílice de 5 micras, diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm, tasa de flujo de 40 ml /minuto) y mezclas polares de agua decrecientes (conteniendo 0.2% carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones conteniendo el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad para proporcionar 1- (4- amino- 6- morfolinopiridin- 2- il) piperidin- 4- ol (160 mg, 30.7 %) como un sólido cristalino amarillo. Espectro de Masa: $M+H^+$ 279. Espectro NMR (500 MHz, DMSOd6 + TFAd) : 1.45- 1.57 (m, 2H) , 1.80- 1.90 (m, 2H) , 3.03- 3.13 (m, 2H) , 3.19- 3.27 (m, 4H) , 3.49-

150

3.59 (m, 2H) . 3.70- 3.78 (m, 5H) , 5.56 (s, 1H) , 5.64 (s, 1H)

Método 10

2- cloro- N- (5- metoxi- 2- metil- fenil) pirimidin- 4- amina



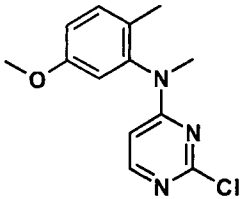
5

Una mezcla de 2,4- dicloropirimidina (6 g, 40 mmol) , 5- metoxi- 2- metilanilina (5.5 g, 40 mmol) , trietilamina (6.2 ml, 44.6 mmol) en etanol (60 ml) se sometió a reflujo durante 18 hrs.

Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (10 a 40% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en 40% rendimiento. Espectro NMR (500 MHz, DMSOdó) 2.11 (s, 3H) , 3.72 (s, 3H) , 6.52 (bs, 1H) , 6.78 (dd, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 7.19 (d, 1H) , 8.08 (d, 1H) , 9.49 (bs, 1H) .

10

2- cloro- N- (5- metoxilo- 2- metil- fenil) - N- metil- pirimidin- 4- amina



15

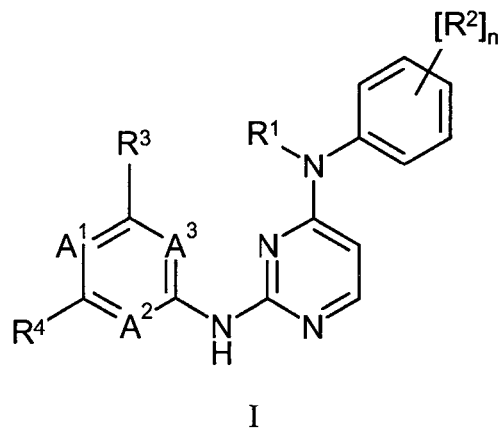
Se agregó yodometano (1.1 ml, 17.7 mmol) por goteo a una suspensión de 2- cloro- N- (5- metoxi- 2- metil- fenil) pirimidin- 4- amina (4.0 g, 16.1 mmol) y Cs₂CO₃ (10.4 g, 32.1 mmol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DCM y la solución se filtró y evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (10 a 40% EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el compuesto del título (3.7 g, 88%) como un aceite viscoso. Espectro NMR (500 MHz, DMSOdó) 2.00 (s, 3H) , 3.30 (s, 3H) , 3.74 (s, 3H) , 5.84 (d, 1H) , 6.91 (s, 1H) , 6.95 (d, 1H) , 7.33 (d, 1H) , 7.93 (d, 1H) ; Espectro de Masa MH⁺ 264.

20

151

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula I



en donde:

uno entre A¹, A² o A³ es N, y los otros son independientemente seleccionados a partir de CH o N;
 R¹ es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más grupos
 sustituyentes seleccionados a partir de - OR⁵ (en donde R⁵ es seleccionado a partir de hidrógeno o
 (1- 2C) alquilo) , ciano, halo, o - NR⁶ R⁷ (donde R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados a
 partir de hidrógeno, (1- 2C) alquilo o
 (1- 2C) alcanilo) ;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada grupo R² presente es independientemente seleccionado a partir de (1- 2C) alquilo, (1- 2C)
 alcoxilo, fluoro, cloro, ciano, hidroxil(1- 2C) alquilo, o un grupo de la sub- Fórmula:



donde Q es seleccionado a partir de - CO- , - NR^a- , - NR^a- CO- , - NR^a- COO- , NR^aCONR^b, -
 CONR^a- , - S(O)_z- (donde z es 0, 1 o 2) ; - SO₂NR^a- , y - NR^aSO₂- , R^a y R^b son cada uno
 independientemente seleccionados a partir de hidrógeno o metilo, y R⁸ es hidrógeno o (1- 2C)
 alquilo; R³ es seleccionado a partir de:

- (v) hidrógeno, halo, nitro, ciano, o hidroxilo;
- (vi) un grupo (1- 6C) alquilo, (2- 6C) alquenoilo, o (2- 6C) alquinoilo opcionalmente
 sustituido en donde los sustituyentes opcionales son seleccionados a partir de: ciano; halo; un
 grupo de sub- Fórmula:

152

- W- R⁹

en donde W es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- , - NR^bCO- ,
- CONR^b- , - NR^bCONR^b- , - SO₂NR^b- , - NR^bSO₂- , o - NR^bCOO- ;

R^b es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 2C) alquilo;

- 5 y R⁹ es seleccionado a partir de hidrógeno o (1- 4C) alquilo; o - NR¹⁰R¹¹, donde R¹⁰ y R¹¹ son
independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, o (1- 2C) alquilo, o R¹⁰ y R¹¹ son
enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros el cual opcionalmente
comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁰ y R¹¹ están unidos, uno o dos
heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos
10 S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO y SO₂, y en
donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es opcionalmente sustituido por oxo,
halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo, hidroxil(1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcoxilo, (1- 2C) alcoxilo- (1-
4C) alquilo, (1- 4C) alcanilo, (1- 4C) alcanosulfonilo, (1- 4C) alcoxilocarbonilo, (1- 6C)
alquilaminocarbonilo o di- (1- 6C) alquilaminocarbonilo y cualquier átomo de nitrógeno
15 disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo, hidroxil(1- 4C)
alquilo, (1- 2C) alcoxi- (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanilo;

- (vii) un grupo -NR¹²R¹³, en donde R¹² y R¹³ son cada uno independientemente
seleccionados a partir de hidrógeno o (1- 6C) alquilo o R¹² y R¹³ son enlazados para formar un
anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo
20 de nitrógeno al cual R¹² y R¹³ están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionado a
partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden
opcionalmente oxidar para formar un grupo SO o SO₂, y en donde cualquier átomo de carbono
presente en el anillo es opcionalmente sustituido por oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo,
hidroxil(1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcoxilo, (1- 2C) alcoxi- (1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcanilo, (1- 4C)
25 alcanosulfonilo, (1- 4C) alcoxilocarbonilo, (1- 6C) alquilaminocarbonilo o di- (1- 6C)
alquilaminocarbonilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es
opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo, hidroxil(1- 4C) alquilo, (1- 2C) alcoxi- (1- 4C) alquilo
o (1- 4C) alcanilo;

(viii) un grupo de la fórmula (II) :

- 30 - X- R¹⁴

en donde X es seleccionado a partir de - O- , - S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) , - CO- ,

153

- NR^cCO- , - CONR^c- , - NR^cCOO- , y - NR^cSO₂- ,

donde R^c es hidrógeno seleccionado o (1- 2C) alquilo;

R¹⁴ es un grupo (1- 4C) alquilo el cual es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alcoxilo, o R¹⁴ es

5

- NR¹⁵R¹⁶

donde R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, (1- 2C) alcanoilo o (1- 2C) alquilo, o R¹⁵ y R¹⁶ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7

miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁵ y R¹⁶ están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde

10

cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO o SO₂, y en donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es opcionalmente sustituido por oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo, hidroxi(1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcoxilo, (1- 2C) alcoxi- (1- 4C) alquilo (1- 4C) alcanoilo, (1 - 4C) alcanosulfonilo, (1 - 4C)

alcoxilocarbonilo, (1 - 6C) alquilaminocarbonilo o di- (1- 6C) alquilaminocarbonilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo, hidroxi(1- 4C) alquilo, (1- 2C) alcoxi- (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; o

15

(v) un grupo heterocíclico de 4- 7 miembros el cual está enlazado a través de un átomo de carbono; R⁴ es un grupo - NR¹⁷R¹⁸ , en donde R¹⁷ y R¹⁸ son enlazados para formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros el cual opcionalmente comprende, además del átomo de nitrógeno al cual R¹⁷ y R¹⁸ están unidos, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados a partir de O, N o S, y en donde cualquiera de los átomos S que están presentes se pueden opcionalmente oxidar para formar un grupo SO o SO₂, y en donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es opcionalmente sustituido por oxo, halo, hidroxilo, ciano, (1- 4C) alquilo, hidroxi(1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcoxilo,

20

(1- 2C) alcoxi- (1- 4C) alquilo, (1- 4C) alcanoilo, (1- 4C) alcanosulfonilo, (1- 4C) alcoxicarbonilo, (1- 6C) alquilaminocarbonilo o di- (1- 6C) alquilaminocarbonilo y cualquier átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo es opcionalmente sustituido por (1- 4C) alquilo, hidroxi(1- 4C) alquilo, (1- 2C) alcoxi- (1- 4C) alquilo o (1- 4C) alcanoilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

30

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable

154

del mismo, en donde:

A^1 es N y A^2 y A^3 son CH;

A^2 es N y A^1 y A^3 son CH; o

A^1 y A^2 son N y A^3 es CH.

5

3. Un compuesto según la Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es N y A^2 y A^3 son CH.

10 4. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 representa (1- 4C) alquilo.

5. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2 o 3 y cada grupo R^2 presente es independientemente seleccionados a partir de metilo, fluoro, cloro, hidroxilometilo o metoxilo.

15

6. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es seleccionado a partir de un anillo de piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo enlazado a nitrógeno y en donde cualquier átomo de carbono presente en el anillo es opcionalmente sustituido por hidroxilo y el átomo de nitrógeno disponible presente en el anillo de piperazinilo es opcionalmente sustituido por metilo.

20

7. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 representa morfolinilo.

25

8. Un compuesto según la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es:

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina;

30

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (2,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 4- il) - N'- metil- pirimidina- 2,4- diamina;

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (4,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 2- il) - N'- metil-

155

pirimidina- 2,4- diamina;

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (2- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 4- il) - N'- metil-
pirimidina- 2,4- diamina;

N'- (3- cloro- 2,4- difluoro- fenil) - N- (2,6- dimorfolin- 4- ilpirimidin- 4- il) - N'- metil-

5 pirimidina- 2,4- diamina;

[3- [[2- [(4- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 2- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4-
metil- fenil] metanol;

[3- [[2- [(2,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 4- il) amino] pirimidm- 4- il] - metil- amino] - 4- metil-
fenil] metanol;

10 3- [[2- [(4,6- dimorfolin- 4- ilpiridin- 2- il) amino] pirimidm- 4- il] - metil- amino] - 4- metil-
fenil] metanol;

[3- [[2- [(2- cloro- 6- morfolin- 4- il- piridin- 4- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- ammo] - 4-
metil- fenil] metanol;

[3- [[2- [(2,6- dimorfolin- 4- ilpirimidin- 4- il) amino] pirimidin- 4- il] - metil- amino] - 4-
15 metil- fenil] metanol;

N4- (5- metoxi- 2- metilfenil) - N4- metil- N2- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) - 6-
morfolinopiridin- 4- il) pirimidina- 2,4- diamina; o

1- (4- (4- ((5- metoxi- 2- metilfenil) (metil) amino) pirimidin- 2- ilamino) - 6-
morfolinopiridin- 2- il) piperidin- 4- ol.

20

9. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto según cualquiera
de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con
un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

10. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como un medicamento.

11. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de cáncer.

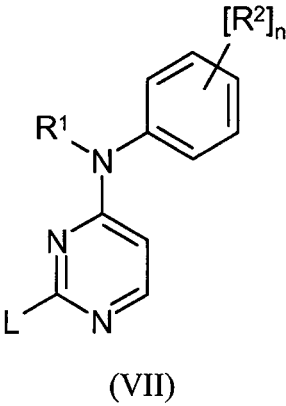
30

12. El uso de un compuesto según cualquiera de Reivindicaciones 1 a 8, o una sal

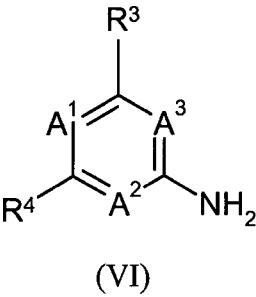
156

farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

13. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de Reivindicaciones 1 a 8 el cual comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (VII) ,



en donde L es halógeno y cualquier grupo funcional es opcionalmente protegido, con un compuesto de la fórmula (VI) ,



10

y luego, si es necesario:

- (i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) ;
- (ii) retirar cualquier grupo protector; y/o
- (iii) formar una sal del mismo.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

157

To:

see form PCT/ISA/220

ANKOM/SCANNED

25 SEP 2008

Page(s) Scanned 6

FINAL CHECK

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2008/050295

International filing date (day/month/year)
25.04.2008

Priority date (day/month/year)
27.04.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D403/12 A61K31/506 A61P35/00

Applicant
ASTRAZENECA AB

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") 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:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Cortés, José

Telephone No. +49 89 2399-8206



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **158**
PCT/GB2008/050295

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ 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. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. 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.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2008/050295

159

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

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)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. *160*

PCT/GB2008/050295

**Re Item II
Priority**

The validity of the claimed priority date could not be checked, since the EPO is not in possession of a copy of the priority document.

This opinion has been established on the assumption that the claimed priority date is valid for the relevant parts of the Application.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

D1: WO 2006/059234 A (NOVARTIS AG [CH]) 8 June 2006 (2006-06-08)

D2: WO 2007/028445 A (GLAXO GROUP LTD [GB]) 15 March 2007 (2007-03-15)

D3: WO 2007/085833 A (ASTRAZENECA AB [SE]) 2 August 2007 (2007-08-02)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds differ from the compounds in D1 to D3 in the N-heterocyclic ring defined by A1/A2/A3, in the N-heterocyclic ring defined by R4 and in the non-fused phenyl ring.

The claimed compounds are novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses bicyclic amide compounds which are protein kinase inhibitors (e.g. EphB4) and which are useful for the treatment of e.g. proliferative diseases. D1 could be regarded

as the closest prior art.

The present compounds differ from the compounds in D1 in the N-heterocyclic ring defined by A1/A2/A3, in the N-heterocyclic ring defined by R4 and in the non-fused phenyl ring.

The problem of the invention was the provision of new compounds which are EphB4 protein kinase inhibitors and are useful for the treatment of cancer.

This problem has been solved by the claimed compounds. The description discloses exemplary compounds as well as pharmacological data (e.g. page 39, table) which makes credible that the problem has been solved essentially over the whole of the claimed scope.

The present compounds differ substantially in structure from the closest prior art compounds of the same pharmacology and medical use. The present compounds are not suggested by D1.

The claimed scope corresponds to the contribution to the prior art.

The claimed matter is based on an inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

The present compounds differ substantially in structure from the closest prior art compounds in the P-document D3.

Therefore D3 will most probably not play any role in the assessment of novelty or inventive step in the regional phase, independently on whether the claimed priority date is valid or not.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

162

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

163

PCT

ANKOM/SCANNED
02 JUL 2008
Page(s) Scanned
FINAL CHECK

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 17 June 2008 (17.06.2008)	
Applicant's or agent's file reference 102816-1P WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2008/050295	International filing date (day/month/year) 25 April 2008 (25.04.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 27 April 2007 (27.04.2007)
Applicant ASTRAZENECA AB et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
27 April 2007 (27.04.2007)	07301001.9	EP	02 June 2008 (02.06.2008)
27 April 2007 (27.04.2007)	07301002.7	EP	02 June 2008 (02.06.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Dorothee Mülhausen e-mail P101.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D403/12 A61K31/506 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/059234 A (NOVARTIS AG [CH]) 8 June 2006 (2006-06-08) the whole document	1-13
A	WO 2007/028445 A (GLAXO GROUP LTD [GB]) 15 March 2007 (2007-03-15) the whole document	1-13
P,A	WO 2007/085833 A (ASTRAZENECA AB [SE]) 2 August 2007 (2007-08-02) the whole document	1-13

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2008

Date of mailing of the international search report

25/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050295

165

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006059234 A	08-06-2006	AR 050932 A1 AU 2005310968 A1 BR PI0515446 A CA 2574829 A1 EP 1794149 A2 JP 2008513366 T KR 20070052309 A	06-12-2006 08-06-2006 29-07-2008 08-06-2006 13-06-2007 01-05-2008 21-05-2007
WO 2007028445 A	15-03-2007	NONE	
WO 2007085833 A	02-08-2007	AR 059218 A1 AU 2007209126 A1 UY 30107 A1	19-03-2008 02-08-2007 31-08-2007



No. 09-135758-00000-0000

Fecha: 2009-11-27 16:35:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 165

Comercio
INDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

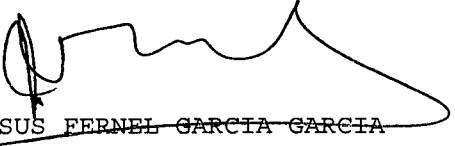
REFERENCIA	Radicación No.	9 135758
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050295
	Fecha inicio fase nacional	27/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	256

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


~~JESUS FERNEL GARCIA GARCIA~~
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 ENE. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia