Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

10-140811

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE MORFOLINO PIRIMIDINA UTILIZADOS EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON MTOR QUINASA Y/O P13K

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

991

BOGOTÁ 09 de Febrero de 2010

09-02-2010

P2009/000219

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-014081- -00000-0000
Fecha: 2010-02-09 16:54:25 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 306

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000219**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-SE-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. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Kurt Gordon PIKE
Dirección: Astrazeneca P & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK 10 4TG, Gran Bretaña
Nacionalidad o Domicilio: Británico

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050548 Fecha Julio 8, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/007750 Fecha Enero 15, 2009

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE MORFOLINO PIRIMIDINA UTILIZADOS EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON MTOR QUINASA Y/O P13K**

Clasificación Internacional (51) C07D 239/42, A61K 31/505, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 29/00, A61P 35/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Julio 9, 2007	60/948.539

(9) **Comprobante de pago No.** 10- **Fecha** 9 de Febrero de 2010

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 - 074.694
- [ ] 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).
- [X] 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:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 10,463
FECHA : FEBRERO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-014081- -00000-0000
Fecha: 2010-02-09 16:54:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 306

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130522361	09/02/2010	3,511,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		554,000.00
		TOTAL :	$	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO 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".

JORGE E. SPIELA [illegible]

Apostilla adjunta:

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.	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

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country :** Sweden

   This public document

2. **has been signed by** Anna-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:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos E. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Dajud
Simón Arbeláez
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez
Lina Moreno
Catalina Barbosa
Of Counsel
Guillermo Davis
Graciela Idel
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Mongalvo

Power of Attorney

The undersigned,

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciled in

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos E. 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 E. 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, Diseños Industriales, 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: STOCKHOLM

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A – 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

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:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:



Andrea Burén
Authorized Signatory

X 8

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

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

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

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

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

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

con sede principal ubicada en

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

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIS PUBLICUS / NOTARIAL SEAL
ANNE MARIE BONNER

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

9

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.

JORGE E. SUBIA C.

- 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 oficio:

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

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 876 - ICPC Alabama

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 Oficial
JORGE E. SIERRA R.
Licencia 376 - 1993 Min. Justicia

12

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:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besöksadress: 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
SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

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.

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:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

15

Ref. 11426
The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Ms. Anna-Karin Jatt

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in his/her official capacity

For Stockholm this 17th day of August
Fee SEK 50:- PAID

Agneta Fahlstedt

SIGNATURE OF Agneta Fahlstedt
AND STAMP OF : Sec MFA
SIGNATURE : Mohamed Hassan
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
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/007750 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 239/42 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050548

(22) International Filing Date: 8 July 2008 (08.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/948,539 9 July 2007 (09.07.2007) US

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

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: **PIKE, Kurt, Gordon** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

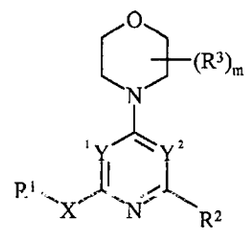
(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(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, ST, 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*

(54) **Title:** MORPHOLINO PYRIMIDINE DERIVATIVES USED IN DISEASES LINKED TO MTOR KINASE AND/OR PI3K



(I)

(57) **Abstract:** A compound of formula (I) or a pharamaceutically acceptable salt thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

WO 2009/007750 A1

MORPHOLINO PYRIMIDINE DERIVATIVES USED IN DISEASES LINKED TO MTOR KINASE AND/OR PI3K

The present invention relates to morpholino pyrimidine compounds, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

It is now well understood that deregulation of oncogenes and tumour-suppressor genes contributes to the formation of malignant tumours, for example by way of increased cell proliferation or increased cell survival. It is also known that signalling pathways mediated by the PI3K/mTOR families have a central role in a number of cell processes including proliferation and survival, and deregulation of these pathways is a causative factor in a wide spectrum of human cancers and other diseases.

The mammalian target of the macrolide antibiotic Rapamycin (sirolimus) is the enzyme mTOR. This enzymes belongs to the phosphatidylinositol (PI) kinase-related kinase (PIKK) family of protein kinases, which also includes ATM, ATR, DNA-PK and hSMG-1. mTOR, like other PIKK family members, does not possess detectable lipid kinase activity, but instead functions as a serine/threonine kinase. Much of the knowledge of mTOR signalling is based upon the use of Rapamycin. Rapamycin first binds to the 12 kDa immunophilin FK506-binding protein (FKBP12) and this complex inhibits mTOR signalling (Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). The mTOR protein consists of a catalytic kinase domain, an FKBP12-Rapamycin binding (FRB) domain, a putative repressor domain near the *C*-terminus and up to 20 tandemly-repeated HEAT motifs at the *N*-terminus, as well as FRAP-ATM-TRRAP (FAT) and FAT *C*-terminus domain (Huang and Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377).

mTOR kinase is a key regulator of cell growth and has been shown to regulate a wide range of cellular functions including translation, transcription, mRNA turnover, protein stability, actin cytoskeleton reorganisation and autophagy (Jacinto and Hall, Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117-126). mTOR kinase integrates signals from growth factors (such as insulin or insulin-like growth factor) and nutrients (such as amino acids and glucose) to regulate cell growth. mTOR kinase is activated by growth factors through the PI3K-Akt pathway. The most well characterised function of mTOR kinase in mammalian cells is regulation of translation through two pathways, namely

activation of ribosomal S6K1 to enhance translation of mRNAs that bear a 5'-terminal oligopyrimidine tract (TOP) and suppression of 4E-BP1 to allow CAP-dependent mRNA translation.

Generally, investigators have explored the physiological and pathological roles of mTOR using inhibition with Rapamycin and related Rapamycin analogues based on their specificity for mTOR as an intracellular target. However, recent data suggests that Rapamycin displays variable inhibitory actions on mTOR signalling functions and suggest that direct inhibition of the mTOR kinase domain may display substantially broader anti-cancer activities than that achieved by Rapamycin (Edinger *et al.*, Cancer Research, 2003, 63, 8451-8460). For this reason, potent and selective inhibitors of mTOR kinase activity would be useful to allow a more complete understanding of mTOR kinase function and to provide useful therapeutic agents.

There is now considerable evidence indicating that the pathways upstream of mTOR, such as the PI3K pathway, are frequently activated in cancer (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501; Bjornsti and Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335-348; Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). For example, components of the PI3K pathway that are mutated in different human tumours include activating mutations of growth factor receptors and the amplification and/or overexpression of PI3K and Akt.

In addition there is evidence that endothelial cell proliferation may also be dependent upon mTOR signalling. Endothelial cell proliferation is stimulated by vascular endothelial cell growth factor (VEGF) activation of the PI3K-Akt-mTOR signalling pathway (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313-328). Moreover, mTOR kinase signalling is believed to partially control VEGF synthesis through effects on the expression of hypoxia-inducible factor-1□ (HIF-1□) (Hudson *et al.*, Molecular and Cellular Biology, 2002, 22, 7004-7014). Therefore, tumour angiogenesis may depend on mTOR kinase signalling in two ways, through hypoxia-induced synthesis of VEGF by tumour and stromal cells, and through VEGF stimulation of endothelial proliferation and survival through PI3K-Akt-mTOR signalling.

These findings suggest that pharmacological inhibitors of mTOR kinase should be of therapeutic value for treatment of the various forms of cancer comprising solid tumours such as carcinomas and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies. In

particular, inhibitors of mTOR kinase should be of therapeutic value for treatment of, for example, cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate, and of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

In addition to tumourigenesis, there is evidence that mTOR kinase plays a role in an array of hamartoma syndromes. Recent studies have shown that the tumour suppressor proteins such as TSC1, TSC2, PTEN and LKB1 tightly control mTOR kinase signalling. Loss of these tumour suppressor proteins leads to a range of hamartoma conditions as a result of elevated mTOR kinase signalling (Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Syndromes with an established molecular link to dysregulation of mTOR kinase include Peutz-Jeghers syndrome (PJS), Cowden disease, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS), Proteus syndrome, Lhermitte-Duclos disease and Tuberous Sclerosis (TSC) (Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). Patients with these syndromes characteristically develop benign hamartomatous tumours in multiple organs.

Recent studies have revealed a role for mTOR kinase in other diseases (Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2004, 8, 551-564). Rapamycin has been demonstrated to be a potent immunosuppressant by inhibiting antigen-induced proliferation of T cells, B cells and antibody production (Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S) and thus mTOR kinase inhibitors may also be useful immunosuppressives. Inhibition of the kinase activity of mTOR may also be useful in the prevention of restenosis, that is the control of undesired proliferation of normal cells in the vasculature in response to the introduction of stents in the treatment of vasculature disease (Morice *et al.*, New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780). Furthermore, the Rapamycin analogue, everolimus, can reduce the severity and incidence of cardiac allograft vasculopathy (Eisen *et al.*, New England Journal of Medicine, 2003, 349, 847-858). Elevated mTOR kinase activity has been associated with cardiac hypertrophy, which is of clinical importance as a major risk factor for heart failure and is a consequence of increased cellular size of cardiomyocytes (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Thus mTOR kinase inhibitors are expected to

be of value in the prevention and treatment of a wide variety of diseases in addition to cancer.

It is also believed that a number of these morpholino pyrimidine derivatives may have inhibitory activity against the phosphatidylinositol (PI) 3-kinases family of kinases.

Phosphatidylinositol (PI) 3-kinases (PI3Ks) are ubiquitous lipid kinases that function both as signal transducers downstream of cell-surface receptors and in constitutive intracellular membrane and protein trafficking pathways. All PI3Ks are dual-specificity enzymes with a lipid kinase activity that phosphorylates phosphoinositides at the 3-hydroxy position, and a less well characterised protein kinase activity. The lipid products of PI3K-catalysed reactions comprising phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate [PI(3,4,5)P_3], phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate [PI(3,4)P_2] and phosphatidylinositol 3-monophosphate [PI(3)P] constitute second messengers in a variety of signal transduction pathways, including those essential to cell proliferation, adhesion, survival, cytoskeletal rearrangement and vesicle trafficking. PI(3)P is constitutively present in all cells and its levels do not change dramatically following agonist stimulation. Conversely, PI(3,4)P_2 and PI(3,4,5)P_3 are nominally absent in most cells but they rapidly accumulate on agonist stimulation.

The downstream effects of PI3K-produced 3-phosphoinositide second messengers are mediated by target molecules containing 3-phosphoinositide binding domains such as the pleckstrin homology (PH) domain and the recently identified FYVE and phox domains. Well-characterised protein targets for PI3K include PDK1 and protein kinase B (PKB). In addition, tyrosine kinases like Btk and Itk are dependent on PI3K activity.

The PI3K family of lipid kinases can be classified into three groups according to their physiological substrate specificity (Vanhaesebroeck *et al.*, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Class III PI3K enzymes phosphorylate PI alone. In contrast, Class II PI3K enzymes phosphorylate both PI and PI 4-phosphate [PI(4)P]. Class I PI3K enzymes phosphorylate PI, PI(4)P and PI 4,5-bisphosphate [PI(4,5)P_2], although only PI(4,5)P_2 is believed to be the physiological cellular substrate. Phosphorylation of PI(4,5)P_2 produces the lipid second messenger PI(3,4,5)P_3. More distantly related members of the lipid kinase superfamily are Class IV kinases such as mTOR (discussed above) and DNA-dependent kinase that phosphorylate serine/threonine residues within protein substrates. The most studied and understood of the PI3K lipid kinases are the Class I PI3K enzymes.

Class I PI3Ks are heterodimers consisting of a p110 catalytic subunit and a regulatory subunit. The family is further divided into Class Ia and Class Ib enzymes on the basis of regulatory partners and the mechanism of regulation. Class Ia enzymes consist of three distinct catalytic subunits (p110α, p110β and p110δ) that dimerise with five distinct regulatory subunits (p85α, p55α, p50α, p85β and p55γ), with all catalytic subunits being able to interact with all regulatory subunits to form a variety of heterodimers. Class Ia PI3Ks are generally activated in response to growth factor-stimulation of receptor tyrosine kinases *via* interaction of their regulatory subunit SH2 domains with specific phospho-tyrosine residues of activated receptor or adaptor proteins such as IRS-1. Both p110α and p110β are constitutively expressed in all cell types, whereas p110δ expression is more restricted to leukocyte populations and some epithelial cells. In contrast, the single Class Ib enzyme consists of a p110γ catalytic subunit that interacts with a p101 regulatory subunit. Furthermore, the Class Ib enzyme is activated in response to G-protein coupled receptor systems (GPCRs) and its expression appears to be limited to leukocytes and cardiomyocytes.

There is now considerable evidence indicating that Class Ia PI3K enzymes contribute to tumourigenesis in a wide variety of human cancers, either directly or indirectly (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). For example, the p110α subunit is amplified in some tumours such as those of the ovary (Shayesteh *et al.*, Nature Genetics, 1999, 21, 99-102) and cervix (Ma *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 2739-2744). More recently, activating mutations within the catalytic site of the p110α catalytic subunit have been associated with various other tumours such as those of the colorectal region and of the breast and lung (Samuels *et al.*, Science, 2004, 304, 554). Tumour-related mutations in the p85α regulatory subunit have also been identified in cancers such as those of the ovary and colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). In addition to direct effects, it is believed that activation of Class Ia PI3Ks contributes to tumourigenic events that occur upstream in signalling pathways, for example by way of ligand-dependent or ligand-independent activation of receptor tyrosine kinases, GPCR systems or integrins (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Examples of such upstream signalling pathways include over-expression of the receptor tyrosine kinase erbB2 in a variety of tumours leading to activation of PI3K-mediated

pathways (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) and over-expression of the ras oncogene (Kauffmam-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). In addition, Class Ia PI3Ks may contribute indirectly to tumourigenesis caused by various downstream signalling events. For example, loss of the effect of the PTEN tumour-suppressor phosphatase that catalyses conversion of $PI(3,4,5)P_3$ back to $PI(4,5)P_2$ is associated with a very broad range of tumours *via* deregulation of PI3K-mediated production of $PI(3,4,5)P_3$ (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Furthermore, augmentation of the effects of other PI3K-mediated signalling events is believed to contribute to a variety of cancers, for example by activation of Akt (Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

In addition to a role in mediating proliferative and survival signalling in tumour cells, there is evidence that Class Ia PI3K enzymes contribute to tumourigenesis in tumour-associated stromal cells. For example, PI3K signalling is known to play an important role in mediating angiogenic events in endothelial cells in response to pro-angiogenic factors such as VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). As Class I PI3K enzymes are also involved in motility and migration (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), PI3K enzyme inhibitors should provide therapeutic benefit *via* inhibition of tumour cell invasion and metastasis. In addition, Class I PI3K enzymes play an important role in the regulation of immune cells contributing to pro-tumourigenic effects of inflammatory cells (Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

These findings suggest that pharmacological inhibitors of Class I PI3K enzymes will be of therapeutic value for the treatment of various diseases including different forms of the disease of cancer comprising solid tumours such as carcinomas and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies. In particular, inhibitors of Class I PI3K enzymes should be of therapeutic value for treatment of, for example, cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate, and of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

PI3Kγ, the Class Ib PI3K, is activated by GPCRs, as was finally demonstrated in mice lacking the enzyme. Thus, neutrophils and macrophages derived from PI3Kγ-deficient animals failed to produce $PI(3,4,5)P_3$ in response to stimulation with various chemotactic substances (such as IL-8, C5a, fMLP and MIP-1a), whereas signalling through protein tyrosine kinase-coupled receptors to Class Ia PI3Ks was intact (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053; Li *et al.*, Science, 2002, 287(5455), 1046-1049; Sasaki *et al.*, Science 2002, 287(5455), 1040-1046). Furthermore, $PI(3,4,5)P_3$-mediated phosphorylation of PKB was not initiated by these GPCR ligands in PI3Kγ-null cells. Taken together, the results demonstrated that, at least in resting haematopoietic cells, PI3Kγ is the sole PI3K isoform that is activated by GPCRs *in vivo*. When murine bone marrow-derived neutrophils and peritoneal macrophages from wild-type and $PI3K\gamma^{-/-}$ mice were tested *in vitro*, a reduced, but not completely abrogated, performance in chemotaxis and adherence assays was observed. However, this translated into a drastic impairment of IL-8 driven neutrophil infiltration into tissues (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053.). Recent data suggest that PI3Kγ is involved in the path finding process rather than in the generation of mechanical force for motility, as random migration was not impaired in cells that lacked PI3Kγ (Hannigan *et al.*, Proc. Nat. Acad. of Sciences of U.S.A., 2002, 99(6), 3603-8). Data linking PI3Kγ to respiratory disease pathology came with the demonstration that PI3Kγ has a central role in regulating endotoxin-induced lung infiltration and activation of neutrophils leading to acute lung injury (Yum *et al.*, J. Immunology, 2001, 167(11), 6601-8). The fact that although PI3Kγ is highly expressed in leucocytes, its loss seems not to interfere with haematopoiesis, and the fact that PI3Kγ-null mice are viable and fertile further implicates this PI3K isoform as a potential drug target. Work with knockout mice also established that PI3Kγ is an essential amplifier of mast cell activation (Laffargue *et al.*, Immunity, 2002, 16(3), 441-451).

Thus, in addition to tumourigenesis, there is evidence that Class I PI3K enzymes play a role in other diseases (Wymann *et al.*, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Both Class Ia PI3K enzymes and the single Class Ib enzyme have important roles in cells of the immune system (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) and thus they are therapeutic targets for inflammatory and allergic indications. Recent reports demonstrate that mice deficient in PI3Kγ and PI3Kδ are viable, but have attenuated

inflammatory and allergic responses (Ali *et al.*, Nature, 2004, 431(7011), 1007-11). Inhibition of PI3K is also useful to treat cardiovascular disease *via* anti-inflammatory effects or directly by affecting cardiac myocytes (Prasad *et al.*, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). Thus, inhibitors of Class I PI3K enzymes are expected to be of value in the prevention and treatment of a wide variety of diseases in addition to cancer.

Several compounds that inhibit PI3Ks and phosphatidylinositol (PI) kinase-related kinase (PI3KKs) have been identified, including wortmannin and the quercetin derivative LY294002. These compounds are reasonably specific inhibitors of PI3Ks and PI3KKs over other kinases but they lack potency and display little selectivity within the PI3K families.

Accordingly, it would be desirable to provide further effective mTOR and/or PI3K inhibitors for use in the treatment of cancer, inflammatory or obstructive airways diseases, immune or cardiovascular diseases.

Morpholino pyrimidine derivatives and PI3K inhibitors are known in the art.

International Patent Application WO 2004/048365 discloses compounds that possess PI3K enzyme inhibitory activity and are useful in the treatment of cancer. These compounds are arylamino- and heteroarylamino-substituted pyrimidines which differ from the compounds of the present invention by virtue of their arylamino- and heteroarylamino substituents. WO 2004/048365 does not disclose compounds with the $-XR^1$ substituents of the present invention. Inhibitors of PI3K activity useful in the treatment of cancer are also disclosed in European Patent Application 1 277 738 which mentions 4-morpholino-substituted bicyclic heteroaryl compounds such as quinazoline and pyrido[3,2-*d*]pyrimidine derivatives and 4-morpholino-substituted tricyclic heteroaryl compounds but not monocyclic pyrimidine derivatives.

WO2007/080382, WO2008/023180 and WO2008/023159 disclose compounds that possess mTOR and/or PI3K enzyme inhibitory activity and are useful in the treatment of cancer. WO2007/080382, WO2008/023180 and WO2008/023159 do not disclose compounds comprising a thiourea substituent.

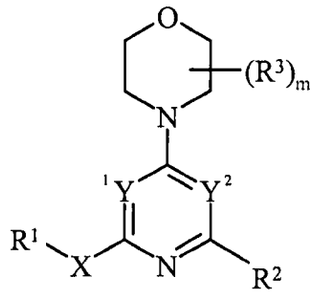
A number of compounds such as 4-morpholin-4-yl-6-(phenylsulfonylmethyl)-2-pyridin-4-yl-pyrimidine and 4-{6-[(phenylsulfonyl)methyl]-2-pyridin-2-ylpyrimidin-4-yl}morpholine have been registered in the Chemical Abstracts database but no utility has

been indicated and there is no suggestion that these compounds have mTOR and/or PI3K inhibitory activity or useful therapeutic properties.

Surprisingly, we have found that certain morpholino pyrimidine derivatives possess useful therapeutic properties. Without wishing to be bound by theoretical constraints, it is believed that the therapeutic usefulness of the derivatives is derived from their inhibitory activity against mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme (such as the Class Ia enzyme and/or the Class Ib enzyme). Because signalling pathways mediated by the PI3K/mTOR families have a central role in a number of cell processes including proliferation and survival, and because deregulation of these pathways is a causative factor in a wide spectrum of human cancers and other diseases, it is expected that the derivatives will be therapeutically useful. In particular, it is expected that the derivatives will have anti-proliferative and/or apoptotic properties which means that they will be useful in the treatement of proliferative disease such as cancer. The compounds of the present invention may also be useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from various non-malignant diseases such as inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

Generally, the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against mTOR kinase but the compound may also possess potent inhibitory activity against one or more PI3K enzyme (such as the Class Ia enzyme and/or the Class Ib enzyme).

In accordance with an aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}**Y** and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from -CR^4=CR^5-, -CR^4=CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5=CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5-, -S(O)$_2$NR^4- and –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 is a group selected from hydrogen, C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC$_{1-6}$alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC$_{1-6}$alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, -OR^9, -SR^9, -SOR^9, -SO$_2$R^9, -COR^9, -CO$_2$R^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10}, –NR^{9}COR^{10}, -NR^{9}CO$_2$R^{10}, -NR^{9}CONR^{10}R^{15}, -NR^{9}COCONR^{10}R^{15} and –NR^{9}SO$_2$R^{10};

R^2 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -SR^{11}, -SOR^{11}, -SO$_2$R^{11}, -COR^{11}, -CO$_2$R^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12}, -NR^{11}COR^{12}, and -NR^{11}COCONR^{12}R^{16};

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO$_2$R^{13}, -COR^{13}, -CO$_2$R^{13}, -CONR^{13}R^{14}, -NR^{13}R^{14}, –NR^{13}COR^{14}, -NR^{13}CO$_2$R^{14} and -NR^{13}SO$_2$R^{14};

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C$_{1-6}$alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxy, haloC$_{1-6}$alkyl, haloC$_{1-6}$alkoxy, hydroxyC$_{1-6}$alkyl, hydroxyC$_{1-6}$alkoxy, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkoxy, amino, C$_{1-6}$alkylamino, bis(C$_{1-6}$alkyl)amino, aminoC$_{1-6}$alkyl, (C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, bis(C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, cyanoC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkylsulfonyl, C$_{1-6}$alkylsulfonylamino, C$_{1-6}$alkylsulfonyl(C$_{1-6}$alkyl)amino, sulfamoyl, C$_{1-6}$alkylsulfamoyl, bis(C$_{1-6}$alkyl)sulfamoyl, C$_{1-6}$alkanoylamino, C$_{1-6}$alkanoyl(C$_{1-6}$alkyl)amino, carbamoyl, C$_{1-6}$alkylcarbamoyl and bis(C$_{1-6}$alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C$_{1-6}$alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C$_{1-6}$alkyl;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

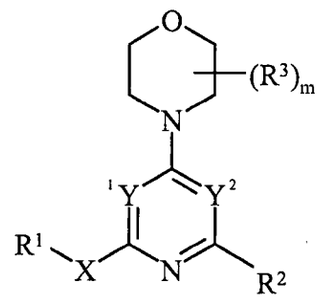
R^{11}, R^{12}, R^{17} and R^{18} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{19} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl; or R^{18} and R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}

$_{6}$alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl

for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}Y and **Y^{2}** are independently N or CR^{8} provided that one of ^{1}Y and Y^{2} is N and the other is CR^{8};

X is a linker group selected from $-CR^{4}=CR^{5}-$, $-CR^{4}=CR^{5}CR^{6}R^{7}-$, $-CR^{6}R^{7}CR^{5}=CR^{4}-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^{6}R^{7}-$, $-CR^{6}R^{7}C\equiv C-$, $-NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-OCR^{6}R^{7}-$, $-SCR^{6}R^{7}-$, $-S(O)CR^{6}R^{7}-$, $-S(O)_{2}CR^{6}R^{7}-$, $-C(O)NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}C(O)CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}S(O)_{2}CR^{6}R^{7}-$, $-S(O)_{2}NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-C(O)NR^{4}-$, $-NR^{4}C(O)-$, $-NR^{4}C(O)NR^{5}-$, $-S(O)_{2}NR^{4}-$ and $-NR^{4}S(O)_{2}-$;

R^{1} is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^{9}, $-OR^{9}$, $-SR^{9}$, $-SOR^{9}$, $-SO_{2}R^{9}$, $-COR^{9}$, $-CO_{2}R^{9}$, $-CONR^{9}R^{10}$, $-NR^{9}R^{10}$, $-NR^{9}COR^{10}$, $-NR^{9}CO_{2}R^{10}$, $-NR^{9}CONR^{10}R^{15}$, $-NR^{9}COCONR^{10}R^{15}$ and $-NR^{9}SO_{2}R^{10}$;

or **X-R^{1}** is $-CR^{6}R^{7}OH$;

R^{2} is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent

group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -SR^{11}, -SOR^{11}, -SO_2R^{11}, -COR^{11}, -CO_2R^{11}, -$CONR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}COR^{12}$, and -$NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO_2R^{13}, -COR^{13}, -CO_2R^{13}, -$CONR^{13}R^{14}$, -$NR^{13}R^{14}$, –$NR^{13}COR^{14}$, -$NR^{13}CO_2R^{14}$ and -$NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

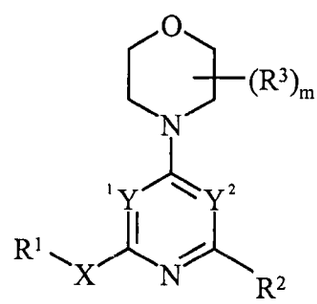
R^{11}, **R^{12}**, **R^{17}** and **R^{18}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino,

bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** and **R^{19}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl; or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl,

for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}**Y** and **Y**^{2} are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $-NR^9SO_2R^{10}$;

or **X-R**^{1} is $-CR^6R^7OH$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R**^{5} are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R**^{1} and **R**^{4} together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11}, R^{12}, R^{17} and R^{18} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

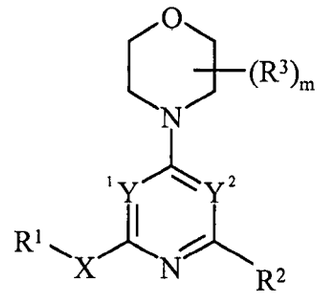
R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{19} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

or R^{18} and R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl,

haloC$_{1-6}$alkoxy, hydroxyC$_{1-6}$alkyl, hydroxyC$_{1-6}$alkoxy, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkoxy, amino, C$_{1-6}$alkylamino, bis(C$_{1-6}$alkyl)amino, aminoC$_{1-6}$alkyl, (C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, bis(C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, cyanoC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkylsulfonyl, C$_{1-6}$alkylsulfonylamino, C$_{1-6}$alkylsulfonyl(C$_{1-6}$alkyl)amino, sulfamoyl, C$_{1-6}$alkylsulfamoyl, bis(C$_{1-6}$alkyl)sulfamoyl, C$_{1-6}$alkanoylamino, C$_{1-6}$alkanoyl(C$_{1-6}$alkyl)amino, carbamoyl, C$_{1-6}$alkylcarbamoyl and bis(C$_{1-6}$alkyl)carbamoyl

for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from -CR^4=CR^5-, -CR^4=CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5=CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5-, -S(O)$_2$NR^4- and –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 is a group selected from hydrogen, C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC$_{1-6}$alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC$_{1-6}$alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, -R^9, -OR^9, -SR^9, -SOR^9, -SO$_2$R^9, -COR^9, -CO$_2$R^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10}, –NR^{9}COR^{10}, -NR^{9}CO$_2$R^{10}, -NR^{9}CONR^{10}R^{15}, -NR^{9}COCONR^{10}R^{15} and –NR^{9}SO$_2$R^{10};

R^2 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} and optionally substituted by one or more substituent

group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, - SR^{11}, -SOR^{11}, -SO_2R^{11}, -COR^{11}, -CO_2R^{11}, -$CONR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}R^{12}$, –$NR^{11}COR^{12}$, and -$NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO_2R^{13}, -COR^{13}, -CO_2R^{13}, -$CONR^{13}R^{14}$, -$NR^{13}R^{14}$, –$NR^{13}COR^{14}$, -$NR^{13}CO_2R^{14}$ and –$NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

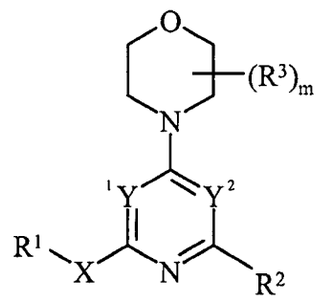
R^{11}, R^{12}, R^{17} and **R^{18}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl,

hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** and **R^{19}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl; or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl

in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}**Y** and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from -CR^4=CR^5-, -CR^4=CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5=CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5-, -S(O)$_2$NR^4- and –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC$_{1-6}$alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC$_{1-6}$alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, -R^9, -OR^9, -SR^9, -SOR^9, -SO$_2$R^9, -COR^9, -CO$_2$R^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10}, –NR^{9}COR^{10}, -NR^{9}CO$_2$R^{10}, -NR^{9}CONR^{10}R^{15}, -NR^{9}COCONR^{10}R^{15} and –NR^{9}SO$_2$R^{10};

or **X-R^1** is –CR^{6}R^{7}OH;

R^2 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, - SR^{11}, -SOR^{11}, -SO$_2$R^{11}, -COR^{11}, -CO$_2$R^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12}, –NR^{11}COR^{12}, and -NR^{11}COCONR^{12}R^{16};

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO$_2$R^{13}, -COR^{13}, -CO$_2$R^{13}, -CONR^{13}R^{14}, -NR^{13}R^{14}, –NR^{13}COR^{14}, -NR^{13}CO$_2$R^{14} and –NR^{13}SO$_2$R^{14};

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C$_{1-6}$alkyl;

or R^1 and R^4 together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

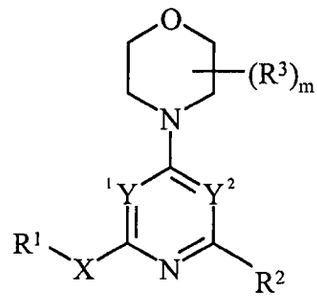
R^{11}, R^{12}, R^{17} and R^{18} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{19} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro,

hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl; or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl

in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^1Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$,

$-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $-NR^9SO_2R^{10}$;

or **X-R^1** is $-CR^6R^7OH$

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-R^{13}CO_2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy,

C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11}, **R^{12}**, **R^{17}** and **R^{18}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

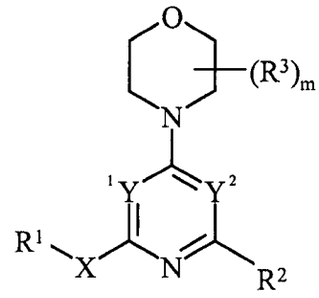
R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** and **R^{19}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl,

bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl

in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

In accordance with a further aspect of the present invention, there is also provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 is a group selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{12}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

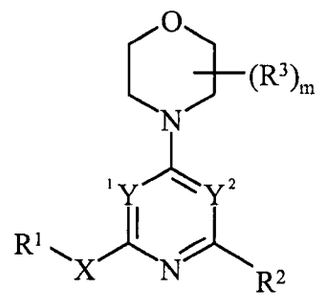
R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11}, R^{12}, R^{17} and **R^{18}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-}

$_{6}$alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** and **R^{19}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl; or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-3}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In accordance with a further aspect of the present invention, there is also provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}**Y** and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from -CR^4=CR^5-, -CR^4=CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5=CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5-, -(O)$_2$NR^4- and –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC$_{1-6}$alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC$_{1-6}$alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, -R^9, -OR^9, -SR^9, -SOR^9, -O$_2$R^9, -COR^9, -CO$_2$R^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10}, –NR^{9}COR^{10}, -NR^{9}CO$_2$R^{10}, -NR^{9}CONR^{10}R^{15}, -NR^{9}COCONR^{10}R^{15} and NR^{9}SO$_2$R^{10};

or **X-R^1** is -CR^{6}R^{7}OH;

R^2 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -SR^{11}, -SOR^{11}, -SO$_2$R^{11}, -COR^{11}, -CO$_2$R^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12}, -NR^{11}COR^{12}, and -NR^{11}COCONR^{12}R^{16};

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -R^{13}, -SOR^{13}, -SO$_2$R^{13}, -COR^{13}, -CO$_2$R^{13}, -CONR^{13}R^{14}, -NR^{13}R^{14}, –NR^{13}COR^{14}, -NR^{13}CO2R^{14} and –NR^{13}SO$_2$R^{14};

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C$_{1-6}$alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxy, haloC$_{1-6}$alkyl, haloC$_{1-6}$alkoxy, hydroxyC$_{1-6}$alkyl, hydroxyC$_{1-6}$alkoxy, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkoxy, amino, C$_{1-6}$alkylamino, bis(C$_{1-6}$alkyl)amino, aminoC$_{1-6}$alkyl, (C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, bis(C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, cyanoC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkylsulfonyl, C$_{1-6}$alkylsulfonylamino, C$_{1-6}$alkylsulfonyl(C$_{1-6}$alkyl)amino, sulfamoyl, C$_{1-6}$alkylsulfamoyl, bis(C$_{1-6}$alkyl)sulfamoyl, C$_{1-6}$alkanoylamino, C$_{1-6}$alkanoyl(C$_{1-6}$alkyl)amino, carbamoyl, C$_{1-6}$alkylcarbamoyl and bis(C$_{1-6}$alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C$_{1-6}$alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

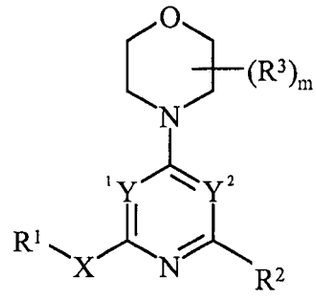
R^{11}, R^{12}, R^{17} and R^{18} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{19} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

or R^{18} and R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-}

$_{6}$alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl..

In accordance with a further aspect of the present invention, there is also provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}Y and **Y^{2}** are independently N or CR^{8} provided that one of ^{1}Y and Y^{2} is N and the other is CR^{8};

X is a linker group selected from $-CR^{4}=CR^{5}-$, $-CR^{4}=CR^{5}CR^{6}R^{7}-$, $-CR^{6}R^{7}CR^{5}=CR^{4}-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^{6}R^{7}-$, $-CR^{6}R^{7}C\equiv C-$, $-NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-OCR^{6}R^{7}-$, $-SCR^{6}R^{7}-$, $-S(O)CR^{6}R^{7}-$, $-S(O)_{2}CR^{6}R^{7}-$, $-C(O)NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^{7}-$, $-S(O)_{2}NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-C(O)NR^{4}-$, $-NR^{4}C(O)-$, $-NR^{4}C(O)NR^{5}-$, $-S(O)_{2}NR^{4}-$ and $-NR^{4}S(O)_{2}-$;

R^{1} is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, $-R^{9}$, $-OR^{9}$, $-SR^{9}$, $-SOR^{9}$, $-O_{2}R^{9}$, $-COR^{9}$, $-CO_{2}R^{9}$, $-CONR^{9}R^{10}$, $-NR^{9}R^{10}$, $-NR^{9}COR^{10}$, $-NR^{9}CO_{2}R^{10}$, $-NR^{9}CONR^{10}R^{15}$, $-NR^{9}COCONR^{10}R^{15}$ and $NR^{9}SO_{2}R^{10}$;

or **X-R^{1}** is $-CR^{6}R^{7}OH$;

R^{2} is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_{2}R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_{2}R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11}, **R^{12}**, **R^{17}** and **R^{18}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-}

$_{6}$alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** and **R^{19}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl; or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. Tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. Solvates and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. For example, a suitable solvate of a compound of formula (I) is, for example, a hydrate such as a hemi-hydrate, a mono-hydrate, a di-hydrate or a tri-hydrate or an alternative quantity thereof.

The present invention relates to the compounds of formula (I) as herein defined as well as to salts thereof. Salts for use in pharmaceutical compositions will be pharmaceutically acceptable salts, but other salts may be useful in the production of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically

acceptable salts of the invention may, for example, include acid addition salts of compounds of formula (I) as herein defined which are sufficiently basic to form such salts. Such acid addition salts include but are not limited to fumarate, methanesulfonate, hydrochloride, hydrobromide, citrate and maleate salts and salts formed with phosphoric and sulfuric acid. In addition where compounds of formula (I) are sufficiently acidic, salts are base salts and examples include but are not limited to, an alkali metal salt for example sodium or potassium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, or organic amine salt for example triethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, morpholine, *N*-methylpiperidine, *N*-ethylpiperidine, dibenzylamine or amino acids such as lysine.

The compounds of formula (I) may also be provided as *in vivo* hydrolysable esters. An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I) containing carboxy or hydroxy group is, for example a pharmaceutically acceptable ester which is cleaved in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Such esters can be identified by administering, for example, intravenously to a test animal, the compound under test and subsequently examining the test animal's body fluid.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C_{1-6}alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C_{1-6}alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C_{3-8}cycloalkoxycarbonyloxyC_{1-6}alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl, and C_{1-6}alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl; and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for hydroxy include inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and α-acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of α-acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include C_{1-10}alkanoyl, for example formyl, acetyl, benzoyl, phenylacetyl, substituted benzoyl and phenylacetyl; C_{1-10}alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), for example ethoxycarbonyl; di-C_{1-4}alkylcarbamoyl and *N*-(di-C_{1-4}alkylaminoethyl)-*N*-C_{1-4}alkylcarbamoyl (to give carbamates); di-C_{1-}

$_4$alkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of ring substituents on phenylacetyl and benzoyl include aminomethyl, C_{1-4}alkylaminomethyl and di-(C_{1-4}alkyl)aminomethyl, and morpholino or piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene linking group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring. Other interesting *in vivo* hydrolysable esters include, for example, $R^AC(O)OC_{1-6}$alkyl-CO-, wherein R^A is for example, benzyloxy-C_{1-4}alkyl, or phenyl. Suitable substituents on a phenyl group in such esters include, for example, 4-C_{1-4}piperazino-C_{1-4}alkyl, piperazino-C_{1-4}alkyl and morpholino-C_{1-4}alkyl.

The compounds of the formula (I) may be also be administered in the form of a prodrug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the formula (I). Various forms of prodrugs are known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

In this specification the generic term "C_{p-q}alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only (i.e. *n*-propyl and isopropyl) and references to individual branched-chain alkyl groups such as "*tert*-butyl" are specific for the branched chain version only.

The prefix C_{p-q} in C_{p-q}alkyl and other terms (where p and q are integers) indicates the range of carbon atoms that are present in the group, for example C_{1-4}alkyl includes C_1alkyl (methyl), C_2alkyl (ethyl), C_3alkyl (propyl as *n*-propyl and isopropyl) and C_4alkyl (n-butyl, sec-butyl, isobutyl and *tert*-butyl).

The term C_{p-q}alkoxy comprises –O-C_{p-q}alkyl groups.

The term C_{p-q}alkanoyl comprises –C(O)alkyl groups.

The term halo includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

"Carbocyclyl" is a saturated, unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system containing from 3 to 14 ring atoms, wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group. "Carbocyclyl" includes "aryl", "C_{p-q}cycloalkyl" and "C_{p-q}cycloalkenyl".

"aryl" is an aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocyclyl ring system.

"C_{p-q}cycloalkenyl" is an unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocyclyl ring system containing at least 1 C=C bond and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

"C_{p-q}cycloalkyl" is a saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocyclyl ring system and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

"Heterocyclyl" is a saturated, unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system containing from 3 to 14 ring atoms of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which ring may be carbon or nitrogen linked and wherein a ring nitrogen or sulfur atom may be oxidised and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group. "Heterocyclyl" includes "heteroaryl", "cycloheteroalkyl" and "cycloheteroalkenyl".

"Heteroaryl" is an aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclyl, particularly having 5 to 10 ring atoms, of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen where a ring nitrogen or sulfur may be oxidised.

"Cycloheteroalkenyl" is an unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclyl ring system, particularly having 5 to 10 ring atoms, of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which ring may be carbon or nitrogen linked and wherein a ring nitrogen or sulfur atom may be oxidised and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

"Cycloheteroalkyl" is a saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic ring system, particularly having 5 to 10 ring atoms, of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which ring may be carbon or nitrogen linked and wherein a ring nitrogen or sulfur atom may be oxidised and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

This specification may make use of composite terms to describe groups comprising more than one functionality. Unless otherwise described herein, such terms are to be interpreted as is understood in the art. For example carbocyclylC_{p-q}alkyl comprises C_{p-}

$_q$alkyl substituted by carbocyclyl, heterocyclylC_{p-q}alkyl comprises C_{p-q}alkyl substituted by heterocyclyl, and bis(C_{p-q}alkyl)amino comprises amino substituted by 2 C_{p-q}alkyl groups which may be the same or different.

HaloC_{p-q}alkyl is a C_{p-q}alkyl group that is substituted by 1 or more halo substituents and particuarly 1, 2 or 3 halo substituents. Similarly, other generic terms containing halo such as haloC_{p-q}alkoxy may contain 1 or more halo substituents and particluarly 1, 2 or 3 halo substituents.

HydroxyC_{p-q}alkyl is a C_{p-q}alkyl group that is substituted by 1 or more hydroxyl substituents and particularly by 1, 2 or 3 hydroxy substituents. Similarly other generic terms containing hydroxy such as hydroxyC_{p-q}alkoxy may contain 1 or more and particularly 1, 2 or 3 hydroxy substituents.

C_{p-q}alkoxyC_{p-q}alkyl is a C_{p-q}alkyl group that is substituted by 1 or more C_{p-q}alkoxy substituents and particularly 1, 2 or 3 C_{p-q}alkoxy substituents. Similarly other generic terms containing C_{p-q}alkoxy such as C_{p-q}alkoxyC_{p-q}alkoxy may contain 1 or more C_{p-q}alkoxy substituents and particularly 1, 2 or 3 C_{p-q}alkoxy substituents.

Where optional substituents are chosen from "1 or 2", from "1, 2, or 3" or from "1, 2, 3 or 4" groups or substituents it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups i.e. all substitutents being the same or the substituents being chosen from two or more of the specified groups i.e. the substitutents not being the same.

Compounds of the present invention have been named with the aid of computer software (ACD/Name version 8.0).

"Proliferative disease(s)" includes malignant disease(s) such as cancer as well as non-malignant disease(s) such as inflammatory diseases, obstracutive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

Suitable values for any R group or any part or substitutent for such groups include:

for C_{1-4}alkyl:	methyl, ethyl, propyl, butyl, 2-methylpropyl and *tert*-butyl;
for C_{1-5}alkyl:	C_{1-4}alkyl, pentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl and hexyl;
for C_{3-5}cycloalkyl:	cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl;
for C_{3-5}cycloalkylC_{1-4}alkyl:	cyclopropylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl and cyclohexylmethyl;

for aryl:	phenyl and naphthyl;
for arylC_{1-4}alkyl:	benzyl, phenethyl, naphthylmethyl and naphthylethyl;
for carbocylyl:	aryl, cyclohexenyl and C_{3-6}cycloalkyl;
for halo:	fluoro, chloro, bromo and iodo;
for C_{1-4}alkoxy:	methoxy, ethoxy, propoxy and isopropoxy;
for C_{1-5}alkoxy:	C_{1-4}alkoxy, pentyloxy, 1-ethylpropoxy and hexyloxy;
for C_{1-6}alkanoyl:	acetyl, propanoyl and 2-methylpropanoyl;
for heteroaryl:	pyridyl, imidazolyl, quinolinyl, cinnolyl, pyrimidinyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, furanyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl and benzothienyl;
for heteroarylC_{1-4}alkyl:	pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, furanylethyl, thienylmethyl, theinylethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, pyrazinylmethyl, pyrazinylethyl, pyrimidinylmethyl, pyrimidinylethyl, pyrimidinylpropyl, pyrimidinylbutyl, imidazolylpropyl, imidazolylbutyl, quinolinylpropyl, 1,3,4-triazolylpropyl and oxazolylmethyl;
for heterocyclyl:	heteroaryl, pyrrolidinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, indolinyl, dihydro-*2H*-pyranyl and tetrahydrofuranyl.

It should be noted that examples given for terms used in the description are not limiting.

Particular values of m, X, ^{1}Y and Y^2, X, R^1, X-R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18} and $R^{19}$are as follows. Such values may be used idividually or in combination where appropriate, in connection with any aspect of the invention, or part thereof, and with any of the definitions, claims or embodiments defined herein.

m

In one aspect of the invention m is 0, 1, 2 or 3.

In another aspect m is 0, 1 or 2.

In a further aspect m is 0 or 1.

In yet another aspect m is 0 so that R^3 is absent.

In yet another aspect m is 1 and R^3 is methyl.

^1Y and Y^2

In one aspect of the invention ^1Y is N and Y^2 is CR^8.

In another aspect ^1Y is N and Y^2 is CH.

In yet another aspect ^1Y is CR^8 and Y^2 is N.

In a further aspect ^1Y is CH or CF and Y^2 is N.

In yet a further aspect ^1Y is CH and Y^2 is N.

X

In one aspect of the invention X is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$.

In another aspect **X** is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7$, $-C(O)NR^4-$ and $-NR^4C(O)-$.

In a further aspect X is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, and $-NR^4C(O)-$.

In a further aspect X is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ and $-S(O)_2CR^6R^7-$.

In yet another aspect X is a linker group selected from $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ and $-S(O)_2CR^6R^7-$.

In another aspect X is a linker group selected from $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NR^4-$ and $-NR^4C(O)-$.

In another aspect X is a linker group selected from $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NR^4-$, and $-NR^4C(O)-$.

In another aspect X is a linker group selected from $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

In another aspect X is a linker group selected from $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$ and $-S(O)_2CH_2-$.

In a further aspect X is a linker group selected from $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ and $-N(CH_3)C(O)-$.

In a further aspect X is a linker group selected from $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ and $-N(CH_3)C(O)-$.

In yet a further aspect X is a linker group selected from $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

In yet a further aspect X is a linker group selected from $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ and $-S(O)_2CH_2-$.

In another aspect X is $-SCH_2-$ or $-S(O)_2CH_2-$.

In another aspect X is $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$ or $-SC(CH_3)_2-$.

In another aspect X is $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$ or $-S(O)C(CH_3)_2-$.

In another aspect X is $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ or $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

In another aspect X is $-S(O)_2CH_2-$.

In another aspect X is $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

R^1

In one aspect of the invention R^1 is a group selected from C_{1-4}alkyl, C_{3-10}cycloalkyl, aryl, C_{3-10}cycloalkylC_{1-4}alkyl, arylC_{1-4}alkyl, cycloheteroalkyl, heteroaryl, cycloheteroalkylC_{1-4}alkyl, heteroarylC_{1-4}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$.

In another aspect, R^1 is a group selected from adamantyl, methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,

pyrrolidinylmethyl, pyrrolidinylethyl, pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, furanylethyl, thienylmethyl, thienylethyl, pyridinylmethyl, pyridinylethyl, pyrimidinylmethyl, pyrimidinylethyl, pyrazinylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$.

In a further aspect, R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopentyl cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from amino, halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$.

In yet another aspect R^1 is a group selected from methyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclohexyl, $-CH_2CH_2OH$, -, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, phenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 4-acetamidophenyl, 4-aminophenyl, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxopyrolidin-3-yl,, thiazol-2-yl, 4-methylthiazol-2-yl, and 3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl.

In yet another aspect R^1 is a group selected from methyl, $-CH_2CH_2OH$ and phenyl.

In yet another aspect R^1 is a group selected from methyl and phenyl.

In yet another aspect R^1 is methyl.

In yet another aspect R^1 is $-CH_2CH_2OH$.

In yet another aspect R^1 is phenyl.

X-R^1

In one embodiment X-R^1 is $-C(CH_3)_2OH$ or $-CH_2OH$.

In one embodiment X-R^1 is $-CH_2OH$.

In one embodiment X-R^1 is $-C(CH_3)_2OH$.

R^2

In one aspect of the invention R^2 is selected from carbocyclyl or heterocyclyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from carbocyclyl or heterocyclyl which group is substituted by $-NHCSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from carbocyclyl or heterocyclyl which group is substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from 5 or 6 membered carbocyclyl or heterocyclyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from 5 or 6 membered carbocyclyl or heterocyclyl which group is substituted by $-NHCSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from 5 or 6 membered carbocyclyl or heterocyclyl which group is substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from a 6 membered aryl and 5 or 6 membered heteroaryl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from a 6 membered aryl and 5 or 6 membered heteroaryl which group is substituted by $-NHCSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In one aspect of the invention R^2 is selected from a 6 membered aryl and 5 or 6 membered heteroaryl which group is substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, , pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl, , which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl which group is substituted by $-NHCSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl which group is substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl which group is substituted by $-NHCSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl which group is substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$.

In another aspect R^2 is phenyl or pyridylsubstituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from

fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, -$CONH_2$, –$CONHCH_3$ and -$CON(CH_3)_2$.

In another aspect R^2 is phenyl or pyridyl substituted by –$NHCSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, -$CONH_2$, –$CONHCH_3$ and -$CON(CH_3)_2$.

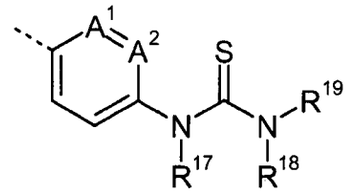
In another aspect R^2 is phenyl or pyridyl substituted by –$NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, -$CONH_2$, –$CONHCH_3$ and -$CON(CH_3)_2$.

In another aspect R^2 is phenyl or pyridyl optionally substituted by -$NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$.

In another aspect R^2 is phenyl or pyridyl optionally substituted by –$NHCSNR^{18}R^{19}$.

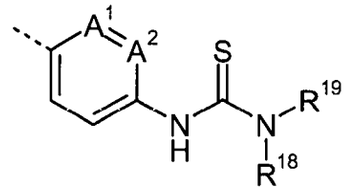
In another aspect R^2 is phenyl or pyridyl optionally substituted by –$NHCSNHR^{19}$.

In another aspect R^2 is



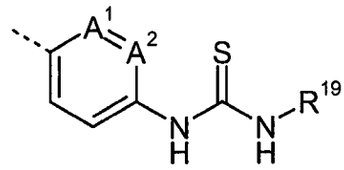
wherein A^1 and A^2 are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH.

In another aspect R^2 is



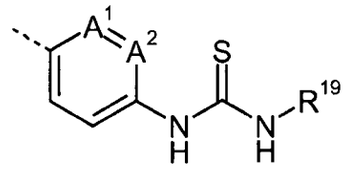
wherein A^1 and A^2 are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH.

In another aspect R^2 is



wherein A^1 and A^2 are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH.

In another aspect R^2 is



wherein A^1 and A^2 are CH.

R^4

In one aspect of the invention R^4 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^4 is hydrogen.

R^4 and R^1

In another aspect of the invention, when **X** is $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$ or $-NR^4S(O)_2-$, $\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In another aspect of the invention, when **X** is $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$ or $-NR^4S(O)_2-$, $\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the atom or atoms to which they are attached form a 5- , 6- or 7-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atom is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from

halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In another aspect of the invention, when **X** is $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$ or $-NR^4S(O)_2-$, **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atom is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

R^5

In one aspect of the invention R^5 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^5 is hydrogen.

In another aspect R^5 is methyl.

R^6

In one aspect of the invention R^6 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^6 is hydrogen.

In another aspect R^6 is methyl.

R^7

In one aspect of the invention R^7 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^7 is hydrogen.

In another aspect R^7 is methyl.

R^8

In one aspect of the invention R^8 is hydrogen or halo.

In another aspect R^8 is hydrogen or fluoro.

In a further aspect R^8 is hydrogen.

R^9

In one aspect of the invention R^9 is hydrogen or C_{1-4}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-4}alkoxy, amino, C_{1-4}alkylamino and bis(C_{1-4}alkyl)amino.

In another aspect R^9 is hydrogen or C_{1-4}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 halo substituents.

In a further aspect R^9 is hydrogen, methyl or trifluoromethyl.

R^{10}

In one aspect of the invention R^{10} is hydrogen.

R^{11}

In one aspect of the invention R^{11} is hydrogen or a group selected from C_{1-4}alkyl, aryl and cycloheteroalkyl which group is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups selected from halo, hydroxy and cyano.

In another aspect R^{11} is hydrogen, methyl optionally substituted with hydroxy or cyano, phenyl or pyrrolidinyl.

In another aspect R^{11} is hydrogen or methyl.

R^{12}

In one aspect of the invention R^{12} is hydrogen or methyl.

R^{17}

In one aspect of the invention R^{17} is hydrogen or a group selected from C_{1-4}alkyl, aryl and cycloheteroalkyl which group is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups selected from halo, hydroxy and cyano.

In another aspect R^{17} is hydrogen, methyl optionally substituted with hydroxy or cyano, phenyl or pyrrolidinyl.

In another aspect R^{17} is hydrogen or methyl.

In another aspect R^{17} is hydrogen.

R^{18}

In one aspect of the invention R^{18} is hydrogen or methyl.

In one aspect of the invention R^{18} is hydrogen

R^{19}

In one aspect of the invention R^{19} is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC_{1-6}alkyl and heteroarylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In one aspect of the invention R^{19} is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-5}cycloalkyl, phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, azaindolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothienyl, phenylC_{1-6}alkyl, naphthylC_{1-6}alkyl, pyrrolylC_{1-6}alkyl, imidazolylC_{1-6}alkyl, isoxazolylC_{1-6}alkyl, pyrazolylC_{1-6}alkyl, furanylC_{1-6}alkyl, thienylC_{1-6}alkyl, pyridinylC_{1-6}alkyl, pyrimidinylC_{1-6}alkyl, pyridazinylC_{1-6}alkyl, azaindolylC_{1-6}alkyl, indolylC_{1-6}alkyl, quinolinylC_{1-6}alkyl, benzimidazolylC_{1-6}alkyl, benzofuranylC_{1-6}alkyl, dibenzofuranylC_{1-6}alkyl, benzothienylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In one aspect of the invention R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, thienyl, imidazoylmethyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy,

amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In one aspect of the invention R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH_2(cyclopropyl), -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, 4-methylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-flurophenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-difluorophenyl, phenyl, thien-2-yl, -CH_2(imidazol-2-yl), -CH_2(imidazol-3-yl), isoxazolyl-3-yl, 6-oxo-1H-pryrdin-2-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, -CH_2(1-methylpyrazol-4-yl), 1-methylpyrazol-4-yl, 6-methoxypryridin-3-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, and 1H-pyrazol-3-yl.

In one aspect of the invention R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH_2(cyclopropyl), -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, 4-methylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-flurophenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-difluorophenyl, thien-2-yl, -CH_2(imidazol-2-yl), -CH_2(imidazol-3-yl), isoxazolyl-3-yl, 6-oxo-1H-pryrdin-2-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, -CH_2(1-methylpyrazol-4-yl), 1-methylpyrazol-4-yl, 6-methoxypryridin-3-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, and 1H-pyrazol-3-yl.

In one aspect of the invention R^{19} is a group selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, -$CH_2CH_2NMe_2$, -CH_2CH_2OH, 4-fluorophenyl, 4-methoxyphenyl, and phenyl.

In one aspect of the invention R^{19} is hydrogen or a group selected from ethyl, cyclopropyl, 4-fluorophenyl, 4-methoxyphenyl, and phenyl.

In one aspect of the invention R^{19} is -CH_2CH_2OH.

R^{18} and R^{19}

In one aspect of the invention, R^{18} and R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atoms is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_1.

$_{6}$alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In one aspect of the invention, R^{18} and R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form a morpholine ring.

In one aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 0, 1 or 2;

^{1}Y and **Y^{2}** are independently N or CR^{8} provided that one of ^{1}Y and Y^{2} is N and the other is CR^{8};

X is a linker group selected from $-NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-OCR^{6}R^{7}-$, $-SCR^{6}R^{7}-$, $-S(O)CR^{6}R^{7}-$, $-S(O)_{2}CR^{6}R^{7}-$, $-C(O)NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^{7}-$, $-S(O)_{2}NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}C(O)-$, $-S(O)_{2}NR^{4}-$ and $-NR^{4}S(O)_{2}-$;

R^{1} is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^{9}, $-OR^{9}$, $-COR^{9}$, $-CONR^{9}R^{10}$, $-NR^{9}R^{10}$ and $-NR^{9}COR^{10}$;

or **X-R^{1}** is $-C(CH_{3})_{2}OH$ or $-CH_{2}OH$;

R^{2} is selected from aryl and heteroaryl which group is substituted by $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$;

each R^{3}, when present, is methyl;

R^{4} and **R^{5}** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or, when **X** is $-NR^{4}CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^{7}-$, $-NR^{4}C(O)-$ or $-NR^{4}S(O)_{2}-$, **R^{1}** and **R^{4}** together with the atom or atoms to which they are attached form a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atom is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-}

$_{6}$alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;**R**^{6} and **R**^{7} are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^{8} is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^{9} and **R**^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{11}, **R**^{12}, **R**^{17} and **R**^{18} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

and

R^{19} is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC_{1-6}alkyl and heteroarylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

or **R**^{18} and **R**^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atoms is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}

$_{6}$alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 0, 1 or 2;

^{1}Y and **Y^{2}** are independently N or CR^{8} provided that one of ^{1}Y and Y^{2} is N and the other is CR^{8};

X is a linker group selected from $-NR^{4}CH_{2}-$, $-OCH_{2}-$, $-OCH(CH_{3})-$, $-OC(CH_{3})_{2}-$, $-SCH_{2}-$, $-SCH(CH_{3})-$, $-SC(CH_{3})_{2}-$, $-S(O)CH_{2}-$, $-S(O)CH(CH_{3})-$, $-S(O)C(CH_{3})_{2}-$, $-S(O)_{2}CH_{2}-$, $-S(O)_{2}CH(CH_{3})-$, $-S(O)_{2}C(CH_{3})_{2}-$, $-C(O)NR^{4}-$ and $-NR^{4}C(O)-$;

R^{1} is a group selected from adamantyl, methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolidinylmethyl, pyrrolidinylethyl, pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, furanylethyl, thienylmethyl, thienylethyl, pyridinylmethyl, pyridinylethyl, pyrimidinylmethyl, pyrimidinylethyl, pyrazinylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^{9}, $-OR^{9}$, $-COR^{9}$, $-CONR^{9}R^{10}$, $-NR^{9}R^{10}$ and $-NR^{9}COR^{10}$;

or **X-R^{1}** is $-C(CH_{3})_{2}OH$ or $-CH_{2}OH$;

R^{2} is selected from 5 or 6 membered aryl and heteroaryl which group is substituted by $-NHCSNR^{18}R^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$;

each R^{3}, when present, is methyl;

R^{4} is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or, when **X** is $-NR^{4}CH_{2}-$ or $-NR^{4}C(O)-$, **R^{1}** and **R^{4}** together with the atom or atoms to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atom is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl,

C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{11}, **R^{12}** and **R^{18}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino; and

R^{19} is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC_{1-6}alkyl and heteroarylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atoms is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}

$_{6}$alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In another particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 0 or1;

^{1}**Y** is CH and **Y**^{2} is N;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

R^{1} is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopentyl cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from amino, halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$;

or $-XR^1$ is $-C(CH_3)_2OH$ or $-CH_2OH$;

R^{2} is selected from phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl which group is substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$;

R^{3}, when present, is methyl;

R^{11}, **R**^{12} and **R**^{18} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino; and

R^{19} is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloakyl, aryl, heteroaryl, arylC_{1-6}alkyl and heteroarylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl,

bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In a further particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 1;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

^{1}**Y** is CH and **Y**^{2} is N.

R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopentyl cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from amino, halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$;**R**^{2} is phenyl or pyridyl substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$;

R^{3}is methyl; and

R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, thienyl, imidazoylmethyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In a further particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

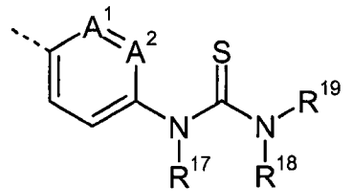
m is 1;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

^{1}**Y** is CH and **Y**^{2} is N.

R^{1} is a group selected from methyl, , isopropyl, , cyclopropyl, cyclohexyl, -CH_2CH_2OH, -, -$CH_2CH_2NC(O)CH_3$, -CH_2CONH_2, phenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 4-acetamidophenyl, 4-aminophenyl, , pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxopyrolidin-3-yl,, thiazol-2-yl, 4-methylthiazol-2-yl, and 3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl;

R^{2} is



wherein **A**^{1} and **A**^{2} are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH;

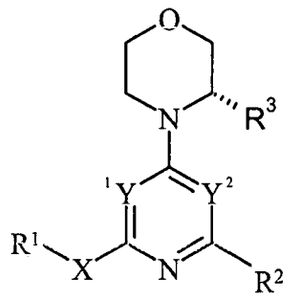
R^{17} is hydrogen;

R^{18} is hydrogen;

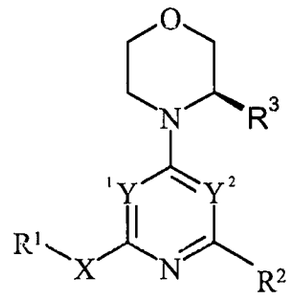
R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, -CH_2(cyclopropyl), -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, 4-methylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-flurophenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-difluorophenyl, thien-2-yl, -CH_2(imidazol-2-yl), -CH_2(imidazol-3-yl), isoxazolyl-3-yl, 6-oxo-1H-pryrdin-2-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, -CH_2(1-methylpyrazol-4-yl), 6-methoxypryridin-3-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, and 1H-pyrazol-3-yl;

and, **R**^{3}is methyl.

In one aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

^{1}**Y** and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)-, -S(O)$_2$NR^4- and –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC$_{1-6}$alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC$_{1-6}$alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, -OR^9, -COR^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10} and -NR^{9}COR^{10};

or **X-R^1** is –C(CH$_3$)$_2$OH or –CH$_2$OH;

R^2 is selected from aryl and heteroaryl which group is substituted by –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12} and –NR^{11}COR^{12};

R^3 is methyl;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C$_{1-6}$alkyl

or, when **X** is -NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)- or –NR^{4}S(O)$_2$-, **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 5-, 6- or 7-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atom is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxy, haloC$_{1-6}$alkyl, haloC$_{1-6}$alkoxy, hydroxyC$_{1-6}$alkyl, hydroxyC$_{1-6}$alkoxy, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkoxyC$_{1-6}$alkoxy, amino, C$_{1-6}$alkylamino, bis(C$_{1-6}$alkyl)amino, aminoC$_{1-6}$alkyl, (C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, bis(C$_{1-6}$alkyl)aminoC$_{1-6}$alkyl, cyanoC$_{1-6}$alkyl, C$_{1-6}$alkylsulfonyl, C$_{1-6}$alkylsulfonylamino, C$_{1-6}$alkylsulfonyl(C$_{1-6}$

$_{6}$alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^7}$ are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^8}$ is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{10}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

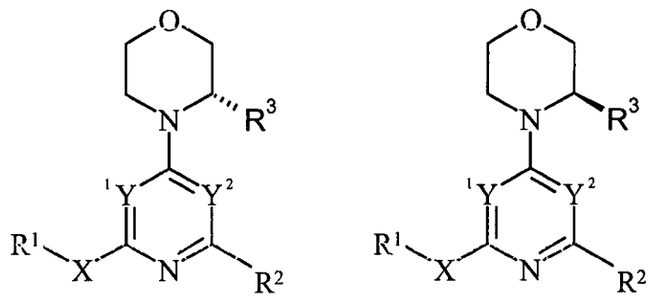
$\mathbf{R^{11}}$, $\mathbf{R^{12}}$, $\mathbf{R^{17}}$ and $\mathbf{R^{18}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino; and

$\mathbf{R^{19}}$ is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC_{1-6}alkyl and heteroarylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

or $\mathbf{R^{18}}$ and $\mathbf{R^{19}}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atoms is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-}

$_{6}$alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (Ia) or (Ib)



(Ia) (Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

^{1}**Y** and **Y**^{2} are independently N or CR^{8} provided that one of ^{1}Y and Y^{2} is N and the other is CR^{8};

X is a linker group selected from -NR^{4}CH$_2$-, -OCH$_2$-, -OCH(CH$_3$)-, -OC(CH$_3$)$_2$-, -SCH$_2$-, -SCH(CH$_3$)-, -SC(CH$_3$)$_2$-, -S(O)CH$_2$-, -S(O)CH(CH$_3$)-, -S(O)C(CH$_3$)$_2$-, -S(O)$_2$CH$_2$-, -S(O)$_2$CH(CH$_3$)-, -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-, -C(O)NR^{4}- and -NR^{4}C(O)-;

R^{1} is a group selected from adamantyl, methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolidinylmethyl, pyrrolidinylethyl, pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, furanylethyl, thienylmethyl, thienylethyl, pyridinylmethyl, pyridinylethyl, pyrimidinylmethyl, pyrimidinylethyl, pyrazinylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^{9}, -OR^{9}, -COR^{9}, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10} and –NR^{9}COR^{10};

or **X-R**^{1} is –C(CH$_3$)$_2$OH or –CH$_2$OH;

R^{2} is selected from 5 or 6 membered aryl and heteroaryl which group is substituted by –NHCSNR^{18}R^{19} and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12} and -NR^{11}COR^{12};

R^{3} is methyl;

R^{4} is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or, when **X** is -NR^4CH_2- or -$NR^4C(O)$-, $\mathbf{R^1}$ and $\mathbf{R^4}$ together with the atom or atoms to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atom is optionally replaced with N or O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

$\mathbf{R^8}$ is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{10}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

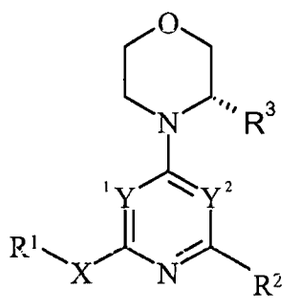
$\mathbf{R^{11}}$, $\mathbf{R^{12}}$ and $\mathbf{R^{18}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino; and

$\mathbf{R^{19}}$ is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloakyl, aryl, heteroaryl, arylC_{1-6}alkyl and heteroarylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

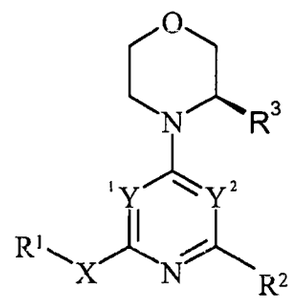
or $\mathbf{R^{18}}$ and $\mathbf{R^{19}}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocyclic ring wherein 1 ring carbon atoms is optionally replaced with N or

O and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In another particular class of compound of formula (Ia) or (Ib),



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

^{1}Y is CH and **Y^2** is N;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopentyl cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from amino, halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$;

or **$-XR^1$** is $-C(CH_3)_2OH$ or $-CH_2OH$;

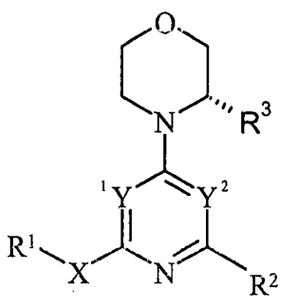
R^2 is selected from phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl which group is substituted by $-NHCSNHR^{19}$ and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COR^{12}$;

R^3 is methyl;

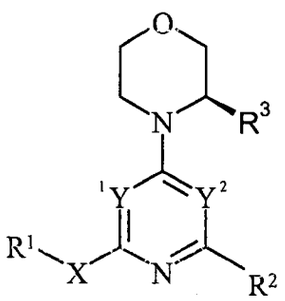
R^{11}, R^{12} and **R^{18}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino; and

R^{19} is hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylC_{1-6}alkyl and heteroarylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In a further particular class of compound of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

^1Y is CH and **Y^2** is N.

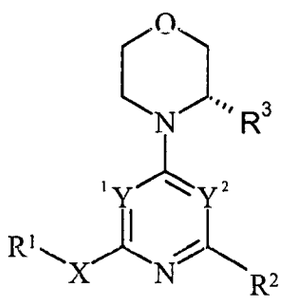
R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopentyl cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from amino, halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$;

R^2 is phenyl or pyridyl substituted by –NHCSNHR[19] and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from fluoro, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, -$CONH_2$, –$CONHCH_3$ and -$CON(CH_3)_2$;

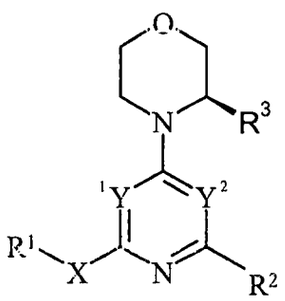
R^3 is methyl; and

R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, thienyl, imidazoylmethyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In a further particular class of compound of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

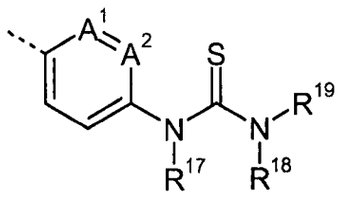
m is 1;

X is a linker group selected from -$S(O)_2CH_2$-, -$S(O)_2CH(CH_3)$- and -$S(O)_2C(CH_3)_2$-;

^1Y is CH and **Y^2** is N;

R^1 is a group selected from methyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclohexyl, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2NC(O)CH_3$, -CH_2CONH_2, phenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 4-acetamidophenyl, 4-aminophenyl, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxopyrolidin-3-yl,, thiazol-2-yl, 4-methylthiazol-2-yl, and 3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl;

R^2 is



wherein A^1 and A^2 are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH;

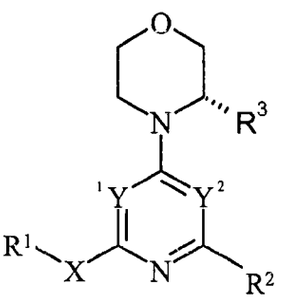
R^{17} is hydrogen;

R^{18} is hydrogen; and

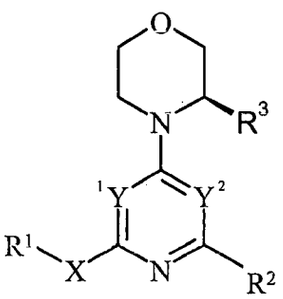
R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2$(cyclopropyl), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-methylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-flurophenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-difluorophenyl, thien-2-yl, $-CH_2$(imidazol-2-yl), $-CH_2$(imidazol-3-yl), isoxazolyl-3-yl, 6-oxo-1H-pryrdin-2-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, $-CH_2$(1-methylpyrazol-4-yl), 6-methoxypyridin-3-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, and 1H-pyrazol-3-yl;

and, R^3 is methyl.

In a further particular class of compound of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 1;

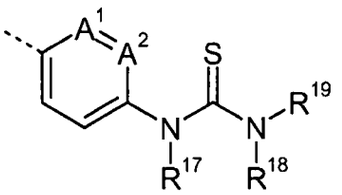
^{1}**Y** is CH and Y^2 is N;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; and

$\mathbf{R^1}$ is a group selected from methyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclohexyl, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, phenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 4-acetamidophenyl, 4-aminophenyl, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxopyrolidin-3-yl,, thiazol-2-yl, 4-methylthiazol-2-yl, and 3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl; or

$-\mathbf{XR^1}$ is $C(CH_3)_2OH$;

$\mathbf{R^2}$ is



wherein $\mathbf{A^1}$ and $\mathbf{A^2}$ are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH;

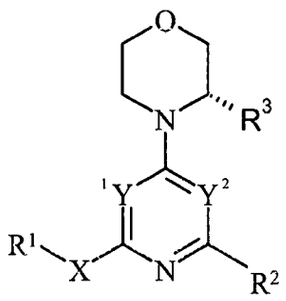
$\mathbf{R^{17}}$ is hydrogen;

$\mathbf{R^{18}}$ is hydrogen; and

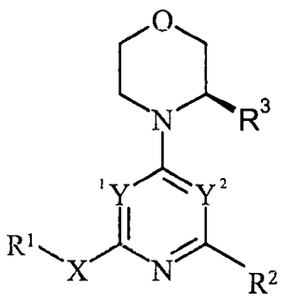
$\mathbf{R^{19}}$ is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2$(cyclopropyl), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, phenyl, 4-methylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-flurophenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-difluorophenyl, thien-2-yl, $-CH_2$(imidazol-2-yl), $-CH_2$(imidazol-3-yl), isoxazolyl-3-yl, 6-oxo-1H-pryrdin-2-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, $-CH_2$(1-methylpyrazol-4-yl), 6-methoxypryridin-3-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, and 1H-pyrazol-3-yl;

and, $\mathbf{R^3}$ is methyl.

In a further particular class of compound of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 1;

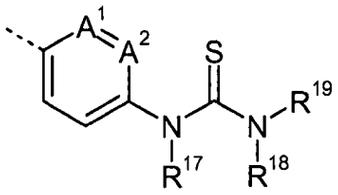
^{1}**Y** is CH and **Y^2** is N;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ and $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; and

R^1 is a group selected from methyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclohexyl, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, phenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 2-methylphenyl, 4-acetamidophenyl, 4-aminophenyl, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxopyrolidin-3-yl,, thiazol-2-yl, 4-methylthiazol-2-yl, and 3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl; or

–XR^1 is $C(CH_3)_2OH$;

R^2 is



wherein **A^1** and **A^2** are CH;

R^{17} is hydrogen;

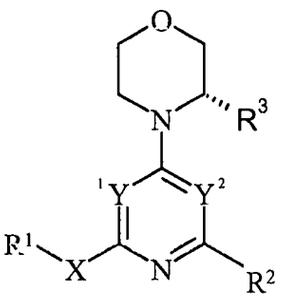
R^{18} is hydrogen; and

R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, $-CH_2$(cyclopropyl), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, phenyl, 4-methylphenyl, 4-chlorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-flurophenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-difluorophenyl, thien-2-yl, $-CH_2$(imidazol-2-yl),

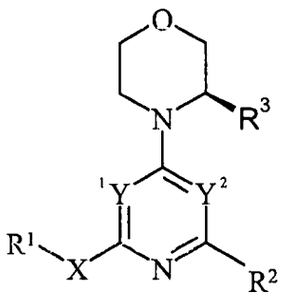
-CH_2(imidazol-3-yl), isoxazolyl-3-yl, 6-oxo-1H-pryrdin-2-yl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, -CH_2(1-methylpyrazol-4-yl), 6-methoxypryridin-3-yl, 5-fluoropyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, and 1H-pyrazol-3-yl;

and, $\mathbf{R^3}$ is methyl.

In a further particular class of compound of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 1;

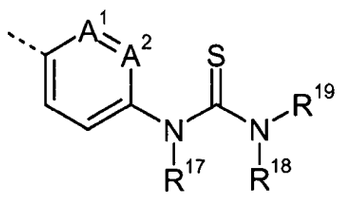
$\mathbf{^1Y}$ is CH and $\mathbf{Y^2}$ is N;

X is a linker group selected from -$S(O)_2CH_2$-, -$S(O)_2CH(CH_3)$- and -$S(O)_2C(CH_3)_2$-; and

$\mathbf{R^1}$ is a group selected from methyl, -CH_2CH_2OH and phenyl; or

–$\mathbf{XR^1}$ is $C(CH_3)_2OH$;

$\mathbf{R^2}$ is



wherein $\mathbf{A^1}$ and $\mathbf{A^2}$ are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH;

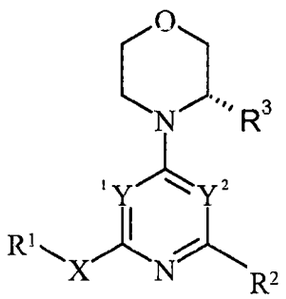
$\mathbf{R^{17}}$ is hydrogen;

$\mathbf{R^{18}}$ is hydrogen; and

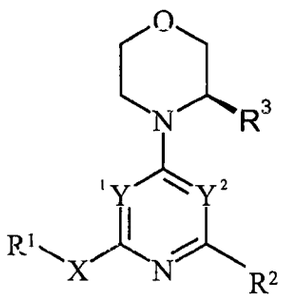
$\mathbf{R^{19}}$ is a group selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, -$CH_2CH_2NMe_2$, -CH_2CH_2OH, phenyl, 4-flurophenyl, and 4-methoxyphenyl;

and, $\mathbf{R^3}$ is methyl.

In a further particular class of compound of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 1;

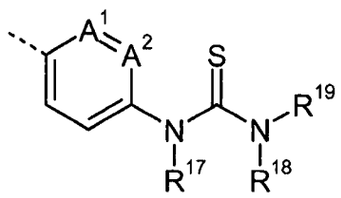
^{1}**Y** is CH and **Y**^{2} is N;

X is a linker group selected from -S(O)$_2$CH$_2$-, -S(O)$_2$CH(CH$_3$)- and -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-; and

R^{1} is a group selected from methyl, -CH$_2$CH$_2$OH and phenyl; or

–**XR**^{1} is C(CH$_3$)$_2$OH;

R^{2} is



wherein **A**^{1} and **A**^{2} are CH;

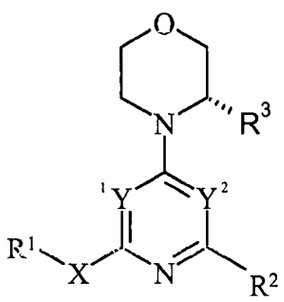
R^{17} is hydrogen;

R^{18} is hydrogen; and

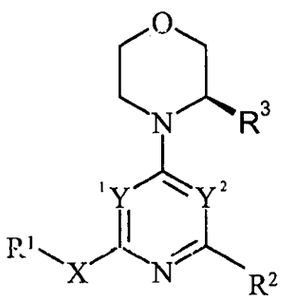
R^{19} is a group selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, -CH$_2$CH$_2$NMe$_2$, -CH$_2$CH$_2$OH, phenyl, 4-flurophenyl, and 4-methoxyphenyl;

and, **R**^{3} is methyl.

In a further particular class of compound of formula (Ia) or (Ib)



(Ia)



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

m is 1;

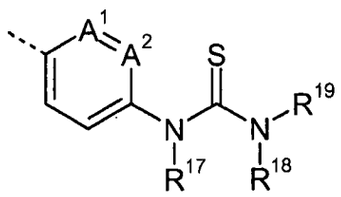
^{1}**Y** is CH and **Y**^{2} is N;

X is a linker group -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-; and

R^1 is a group selected from methyl and phenyl; or

–**XR**^{1} is -C(CH$_3$)$_2$OH;

R^2 is



wherein **A**^{1} and **A**^{2} are CH;

R^{17} is hydrogen;

R^{18} is hydrogen; and

R^{19} is a -CH$_2$CH$_2$OH;

and, **R**^{3} is methyl.

Another aspect of the invention provides a compound, or a combination of compounds, selected from any one of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the invention provides a compound, or a combination of compounds, selected from

3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-Cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-(4-fluorophenyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-phenyl-thiourea,
3-(4-methoxyphenyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
1-[4-[4-[2-(Benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea,
1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-cyclopropylthiourea,
1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-ethylthiourea,
1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-(2-hydroxyethyl)thiourea,
3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea,
3-cyclopropyl-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-ethyl-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea,

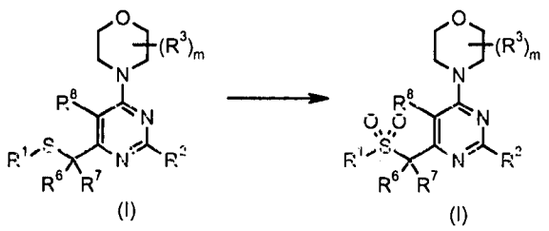
3-cyclopropyl-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea, and

3-ethyl-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

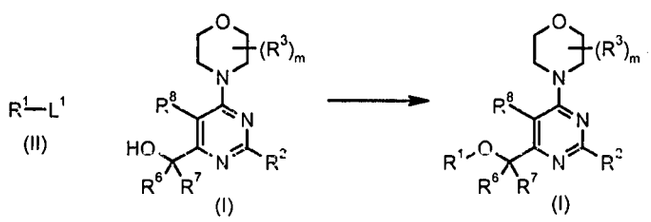
The invention also provides processes for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A compound of formula (I), wherein X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, may be prepared by oxidising a compound of the formula (I), wherein X = SCR^6R^7-, for example by using Oxone® at room temperature in a mixed solvent system of water and ethanol



(I) (I)

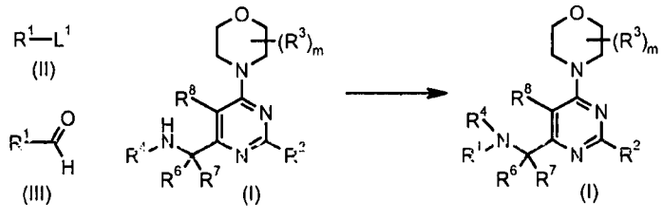
A compound of formula (I), wherein $R^1X = R^1OCR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (I), wherein $R^1X = HOCR^6R^7-$, with a compound of formula (II), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



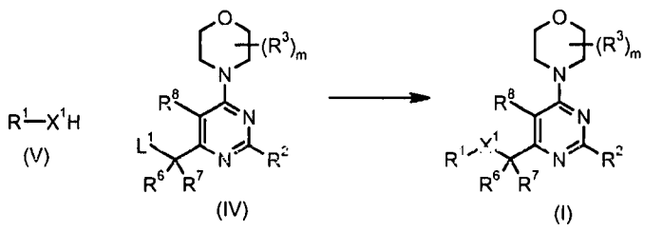
(II) (I) (I)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (I), wherein $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, with a compound of formula (II), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran

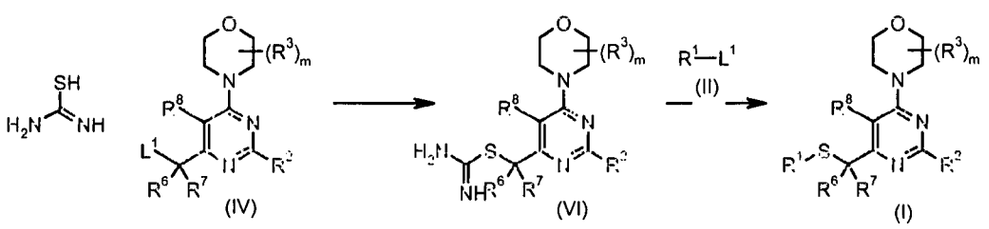
or *N,N*-dimethylformamide; or by the reaction of a compound of formula (I), wherein R^1X = $HR^4NCR^6R^7$-, with a compound of formula (III) in the presence of a suitable reducing agent such as $NaCNBH_3$.



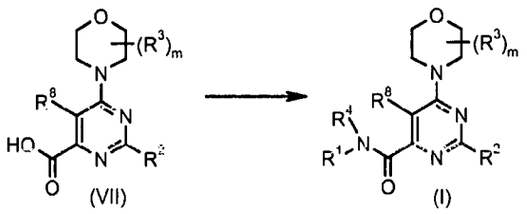
A compound of formula (I), wherein X^1 = $-S(O)_2CR^6R^7$-, $-SCR^6R^7$-, $-OCR^6R^7$-, $-R^4NCR^6R^7$-, $-S(O)CR^6R^7$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (IV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with a compound of formula (V) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



A compound of formula (I), wherein X = $-SCR^6R^7$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (IV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with thiourea in a suitable solvent such as ethanol to generate a compound of formula (VI) which is then subsequently reacted with a compound of formula (II) in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide and a solvent such as *N,N*-dimethylformamide.

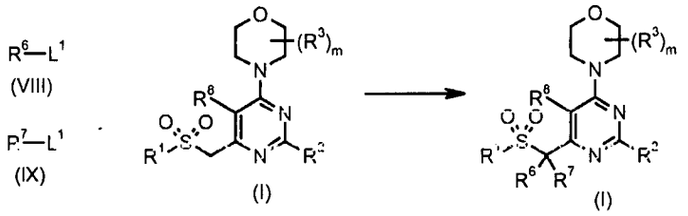


A compound of formula (I), wherein X = $-R^4NC(O)$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (VII) with an amine of formula R^1R^4NH following the suitable activation of the carboxylic acid by methods known in the literature such as the use of a coupling agent such as HATU or the conversion to an acyl chloride.



(VII) (I)

A compound of formula (I), wherein X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, may be prepared by the sequential reaction of a compound of formula (I), wherein X = $-S(O)_2CH_2-$, with a compound of formula (VIII) followed by reaction with a compound of formula (IX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), in the presence of a suitable base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.

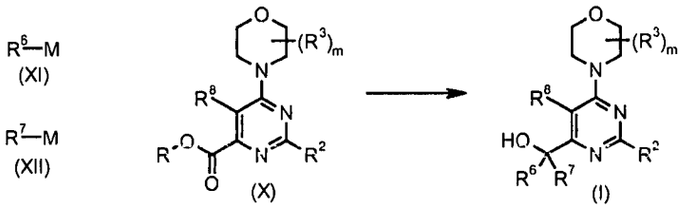


(VIII)

(IX)

(I) (I)

A compound of formula (I), wherein R^1X = $HOCR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (X), with suitable organometallic reagents of fomula (XI) and formula (XII) such as the grignard reagent in a suitable solvent. Where R^6 and R^7 are different then it may be possible to use techniques known in the literature such the conversion of a compound of formula (X) to the Weinreb amide and reaction with an organometallic reagent of formula (XI) and then reaction with an organometallic reagent of formula (XII) in a subsequent step.



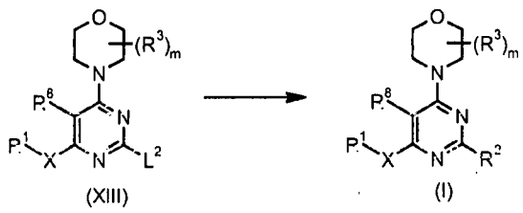
(XI)

(XII)

(X) (I)

A compound of formula (I) may be prepared from a compound of formula (XIII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (I) may be

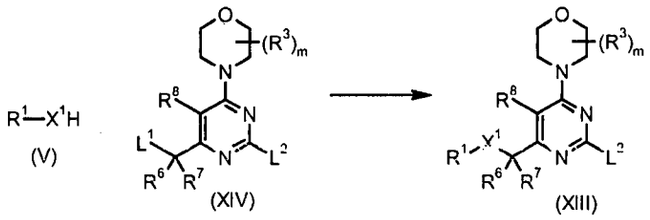
prepared from a compound of formula (XIII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



(XIII) (I)

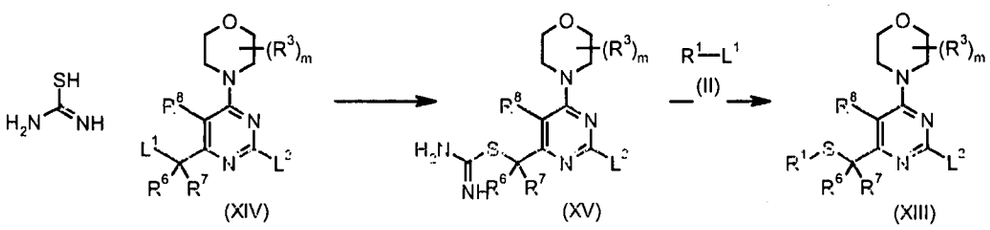
It will be appreciated that a compound of formula (XIII) may be transformed into another compound of formula (XIII) by techniques such as oxidation, alkylation, reductive amination etc., either listed above or otherwise known in the literature.

A compound of formula (XIII), wherein $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-R^4NCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with a compound of formula (V) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



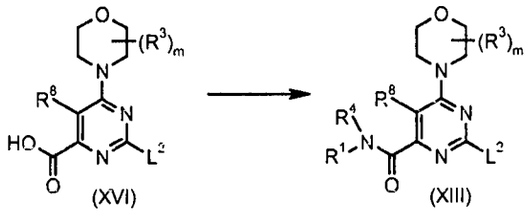
(V) (XIV) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein X = $-SCR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with thiourea in a suitable solvent such as ethanol to generate a compound of formula (XV) which is then subsequently reacted with a compound of formula (II) in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide and a solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



(XIV) (XV) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein X = -$R^4NC(O)$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XVI) with an amine of formula R^1R^4NH following the suitable activation of the carboxylic acid by methods known in the literature such as the use of a coupling agent such as HATU or the conversion to an acyl chloride.

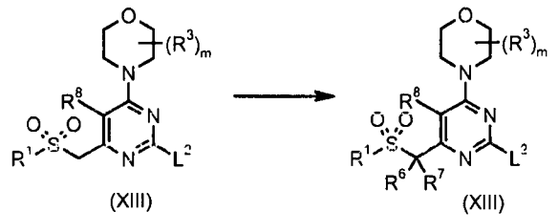


(XVI) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein X = -$S(O)_2CR^6R^7$-, may be prepared by the sequential reaction of a compound of formula (XIII), wherein X = -$S(O)_2CH_2$-, with a compound of formula (VIII) followed by reaction with a compound of formula (IX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), in the presence of a suitable base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.

R^6-L^1 (VIII)

R^7-L^1 (IX)

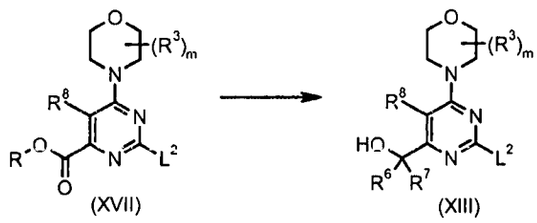


(XIII) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein R^1X = $HOCR^6R^7$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XVII), with suitable organometallic reagents of fomula (XI) and formula (XII) such as the grignard reagent in a suitable solvent. Where R^6 and R^7 are different then it may be possible to use techniques known in the literature such the conversion of a compound of formula (XVII) to the Weinreb amide and reaction with an organometallic reagent of formula (XI) and then reaction with an organometallic reagent of formula (XII) in a subsequent step .

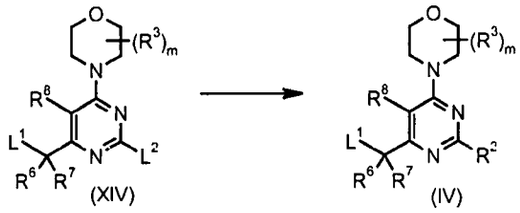
R^6-M (XI)

R^7-M (XII)

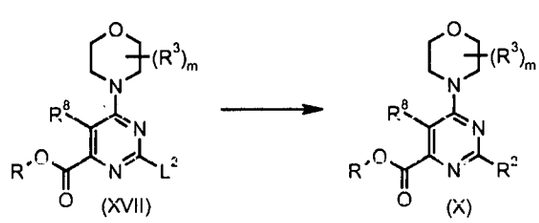


(XVII) (XIII)

A compound of formula (IV) may be prepared from a compound of formula (XIV), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) and L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (IV) may be prepared from a compound of formula (XIV), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



A compound of formula (X) may be prepared from a compound of formula (XVII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) and R is a hydrogen or C_{1-4} alkyl group, with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (X) may be prepared from a compound of formula (XVII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



A compound of formula (XVIII) may be prepared from a compound of formula (XIX), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic

ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (XVIII) may be prepared from a compound of formula (XIX), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



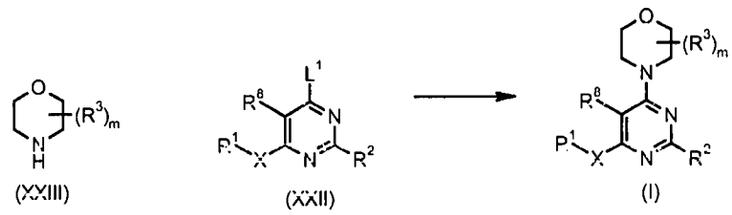
(XIX) (XVIII)

A compound of formula (XX) may be prepared from a compound of formula (XXI), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (XX) may be prepared from a compound of formula (XXI), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



(XXI) (XX)

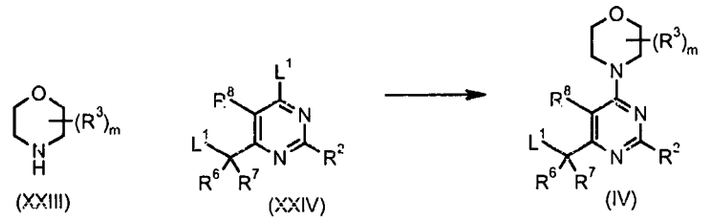
A compound of formula (I), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



(XXIII) (XXII) (I)

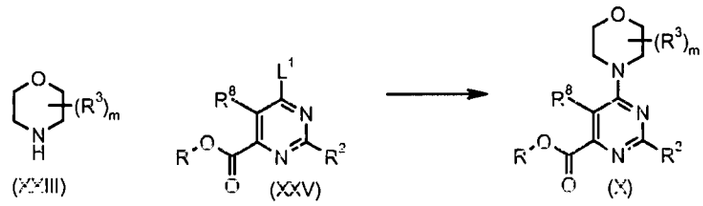
It will be appreciated that a compound of formula (XXII) may be transformed into another compound of formula (XXII) by techniques such as oxidation, alkylation, reductive amination etc., either listed above or otherwise known in the literature.

A compound of formula (IV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXIV) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



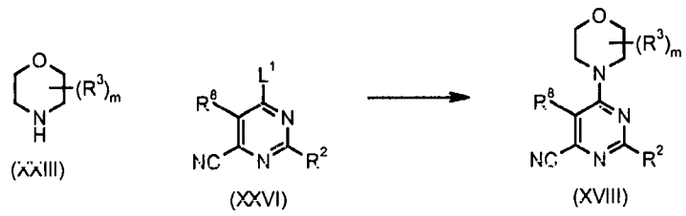
(XXIII) (XXIV) (IV)

A compound of formula (X), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and R is a hydrogen or a C_{1-4} alkyl group, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXV) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.

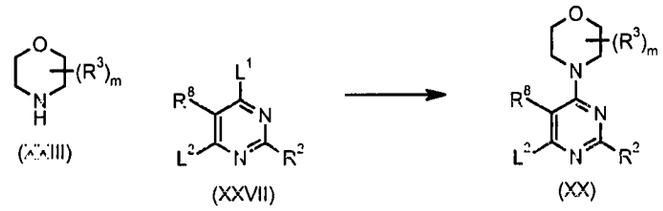


(XXIII) (XXV) (X)

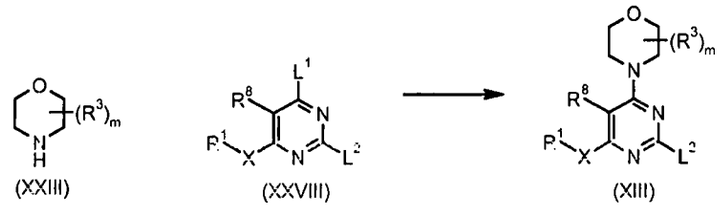
A compound of formula (XVIII), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXVI) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



A compound of formula (XX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXVII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.

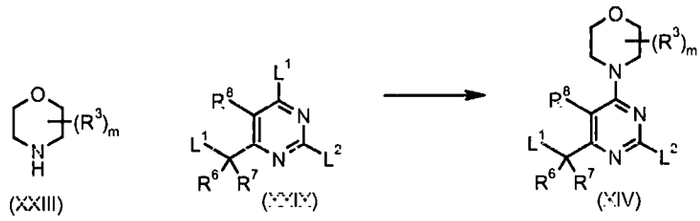


A compound of formula (XIII), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXVIII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



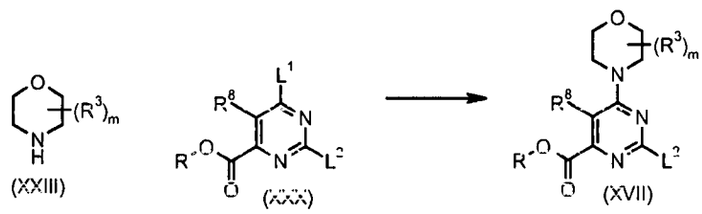
It will be appreciated that a compound of formula (XIII) may be transformed into another compound of formula (XIII) by techniques such as oxidation, alkylation, reductive amination etc., either listed above or otherwise known in the literature.

A compound of formula (XIV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXIX) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



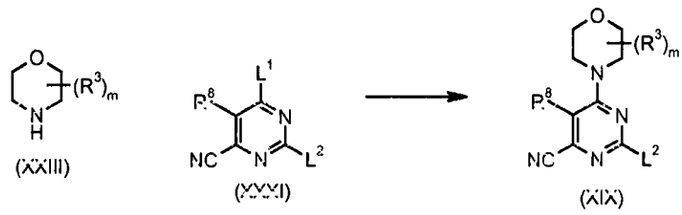
(XXIII) (XXIX) (XIV)

A compound of formula (XVII), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) and R is a hydrogen or a C_{1-4} alkyl group, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXX) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



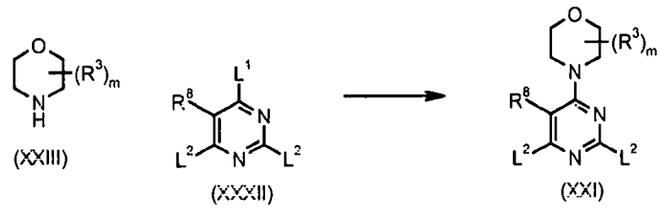
(XXIII) (XXX) (XVII)

A compound of formula (XIX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXXI) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



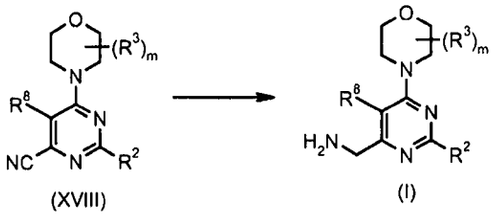
(XXIII) (XXXI) (XIX)

A compound of formula (XXI), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXXII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



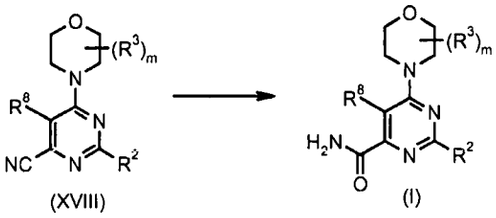
(XXIII) (XXXII) (XXI)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = H_2NCH_2$-, may be prepared from a compound of formula (XVIII) by a reduction such as hydrogenation with hydrogen gas and a suitable catalyst such as Palladium on carbon in a suitable solvent such as ethanol.



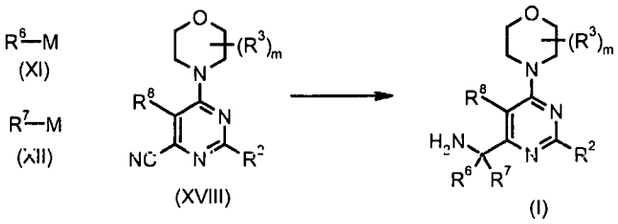
(XVIII) (I)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = H_2NC(O)$-, may be prepared from a compound of formula (XVIII) by hydrolysis with, for example, sodium hydroxide in a suitable solvent such as a water ethanol mix.



(XVIII) (I)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, may be prepared from a compound of formula (XVIII) by reaction with organometallic reagents (XI) and (XII).

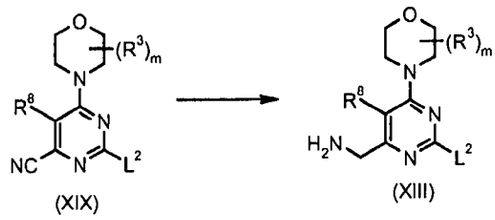


(XI)

(XII)

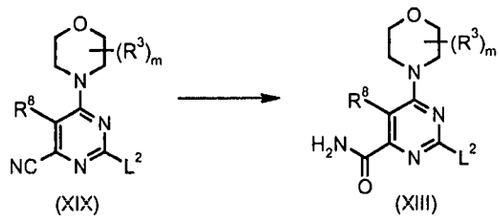
(XVIII) (I)

A compound of formula (XIII), wherein $R^1X = H_2NCH_2$-, may be prepared from a compound of formula (XIX) by a reduction such as hydrogenation with hydrogen gas and a suitable catalyst such as Palladium on carbon in a suitable solvent such as ethanol.



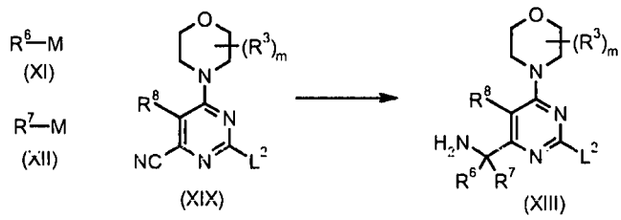
(XIX) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein $R^1X = H_2NC(O)$-, may be prepared from a compound of formula (XIX) by hydrolysis with, for example, sodium hydroxide in a suitable solvent such as a water ethanol mix.



(XIX) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, may be prepared from a compound of formula (XIX) by reaction with organometallic reagents (XI) and (XII).



(XIX) (XIII)

It will be appreciated that the R^2 group may be introduced at any stage initially as a carbocyclic or heterocyclic amine (optionally with the nitrogen protected, such protecting groups include but are not limited to nitro, *tert*-butoxy carbamate etc.) which can be transformed at a subsequent stage in the synthesis (after appropriate deprotection) to a thiourea by either direct reaction with a isothiocyanate (or otherwise activated group) or by activation of the amine (such as with thiophosgene or 1,1'-thiocarbonyldiimidazole) and subsequent reaction with an appropriate amine, or other methods of forming a thiourea known in the literature.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. For example compounds of formula (I) my be converted into further

compounds of formula (I) by standard aromatic substitution reactions or by conventional functional group modifications. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic 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 a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; 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 halogen group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulfinyl or alkylsulfonyl.

It will also be appreciated 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 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 *tert*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily 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 *tert*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulfuric 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 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 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 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 hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *tert*-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 using conventional techniques well known in the chemical art.

Many of the intermediates defined herein are novel and these are provided as a further feature of the invention.

Biological Assays

The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as mTOR kinase inhibitors, as PI3 kinase inhibitors, as inhibitors *in vitro* of the activation of PI3 kinase signalling pathways and as inhibitors *in vitro* of the proliferation of MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cells.

(a)(i) *In Vitro* mTOR Kinase Assay

The assay used AlphaScreen technology (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) to determine the ability of test compounds to inhibit phosphorylation by recombinant mTOR.

A C-terminal truncation of mTOR encompassing amino acid residues 1362 to 2549 of mTOR (EMBL Accession No. L34075) was stably expressed as a FLAG-tagged fusion in HEK293 cells as described by Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. The HEK293 FLAG-tagged mTOR (1362-2549) stable cell line was routinely maintained at 37°C with 5% CO_2 up to a confluency of 70-90% in Dulbecco's modified Eagle's growth medium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029) containing 10% heat-inactivated foetal calf serum (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392), 1% L-glutamine (Gibco, Catalogue No. 25030-024) and 2 mg/ml Geneticin (G418 sulfate; Invitrogen Limited, UK Catalogue No. 10131-027). Following expression in the mammalian HEK293 cell line, expressed protein was purified using the FLAG epitope tag using standard purification techniques.

Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and diluted into water as required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (2 µl) of each compound dilution were placed into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one). A 30 µl mixture of recombinant purified mTOR enzyme, 1 µM biotinylated peptide substrate (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM), EGTA (0.1 mM), bovine serum albumin (0.5 mg/mL), DTT (1.25 mM) and manganese chloride (10 mM)] was agitated at room temperature for 90 minutes.

Control wells that produced a maximum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 5% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a minimum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding EDTA (83 mM) instead of test compound. These assay solutions were incubated for 2 hours at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10 µl of a mixture of EDTA (50 mM), bovine serum albumin (BSA; 0.5 mg/mL) and Tris-HCl pH7 4 buffer (50 mM) containing p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody (Cell Signalling Technology, Catalogue

No. 9206B) and AlphaScreen Streptavidin donor and Protein A acceptor beads (200 ng; Perkin Elmer, Catalogue No. 6760002B and 6760137R respectively) were added and the assay plates were left for about 20 hours at room temperature in the dark. The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard Envision instrument.

Phosphorylated biotinylated peptide is formed *in situ* as a result of mTOR mediated phosphorylation. The phosphorylated biotinylated peptide that is associated with AlphaScreen Streptavidin donor beads forms a complex with the p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody that is associated with Alphascreen Protein A acceptor beads. Upon laser light excitation at 680 nm, the donor bead : acceptor bead complex produces a signal that can be measured. Accordingly, the presence of mTOR kinase activity results in an assay signal. In the presence of an mTOR kinase inhibitor, signal strength is reduced.

mTOR enzyme inhibition for a given test compound was expressed as an IC_{50} value.

(a)(ii) *In Vitro* mTOR Kinase Assay (Echo)

The assay used AlphaScreen technology (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) to determine the ability of test compounds to inhibit phosphorylation by recombinant mTOR.

A C-terminal truncation of mTOR encompassing amino acid residues 1362 to 2549 of mTOR (EMBL Accession No. L34075) was stably expressed as a FLAG-tagged fusion in HEK293 cells as described by Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. The HEK293 FLAG-tagged mTOR (1362-2549) stable cell line was routinely maintained at 37°C with 5% CO_2 up to a confluency of 70-90% in Dulbecco's modified Eagle's growth medium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029) containing 10% heat-inactivated foetal calf serum (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392), 1% L-glutamine (Gibco, Catalogue No. 25030-024) and 2 mg/ml Geneticin (G418 sulfate; Invitrogen Limited, UK Catalogue No. 10131-027). Following expression in the mammalian HEK293 cell line, expressed protein was purified using the FLAG epitope tag using standard purification techniques.

Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and diluted in into waterDMSO as required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (120nl2 µl) of each compound dilution were acoustically dispensedplaced using a Labcyte

Echo 550 into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one). A 1230 µl mixture of recombinant purified mTOR enzyme, 1 µM biotinylated peptide substrate (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM), EGTA (0.1 mM), bovine serum albumin (0.5 mg/mL), DTT (1.25 mM) and manganese chloride (10 mM)] was incubated at room temperature for 12090 minutes.

Control wells that produced a maximum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 1005% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a minimum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding LY294002EDTA (100uM83 mM) compound. These assay solutions were incubated for 2 hours at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 510 µl of a mixture of EDTA (50 mM), bovine serum albumin (BSA; 0.5 mg/mL) and Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM) containing

p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody (Cell Signalling Technology, Catalogue No. 9206B) and AlphaScreen Streptavidin donor and Protein A acceptor beads (200 ng; Perkin Elmer, Catalogue No. 6760002B and 6760137P respectively) were added and the assay plates were left overnight at room temperature in the dark. The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard Envision instrument.

Phosphorylated biotinylated peptide is formed *in situ* as a result of mTOR mediated phosphorylation. The phosphorylated biotinylated peptide that is associated with AlphaScreen Streptavidin donor beads forms a complex with the p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody that is associated with Alphascreen Protein A acceptor beads. Upon laser light excitation at 680 nm, the donor bead : acceptor bead complex produces a signal that can be measured. Accordingly, the presence of mTOR kinase activity results in an assay signal. In the presence of an mTOR kinase inhibitor, signal strength is reduced. mTOR enzyme inhibition for a given test compound was expressed as an IC_{50} value.

(b)(i) *In Vitro* PI3K Enzyme Assay

The assay used AlphaScreen technology (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) to determine the ability of test compounds to inhibit phosphorylation by recombinant Type I PI3K enzymes of the lipid PI(4,5)P2.

DNA fragments encoding human PI3K catalytic and regulatory subunits were isolated from cDNA libraries using standard molecular biology and PCR cloning techniques. The selected DNA fragments were used to generate baculovirus expression vectors. In particular, full length DNA of each of the p110α, p110β and p110δ Type Ia human PI3K p110 isoforms (EMBL Accession Nos. HSU79143, S67334, Y10055 for p110 α, p110β and p110δ respectively) were sub-cloned into a pDEST10 vector (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, UK). The vector is a Gateway-adapted version of Fastbac1 containing a 6-His epitope tag. A truncated form of Type Ib human PI3K p110γ isoform corresponding to amino acid residues 144-1102 (EMBL Accession No. X8336A) and the full length human p85α regulatory subunit (EMBL Accession No. HSP13KIN) were also sub-cloned into pFastBac1 vector containing a 6-His epitope tag The Type Ia p110 constructs were co-expressed with the p85α regulatory subunit. Following expression in the baculovirus system using standard baculovirus expression techniques, expressed proteins were purified using the His epitope tag using standard purification techniques.

DNA corresponding to amino acids 263 to 380 of human general receptor for phosphoinositides (Grp1) PH domain was isolated from a cDNA library using standard molecular biology and PCR cloning techniques. The resultant DNA fragment was sub-cloned into a pGEX 4T1 *E. coli* expression vector containing a GST epitope tag (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, UK) as described by Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). The GST-tagged Grp1 PH domain was expressed and purified using standard techniques.

Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and diluted into water as required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (2 µl) of each compound dilution were placed into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, UK Catalogue No. 784075). A mixture of each selected recombinant purified PI3K enzyme (15 ng), DiC8-PI(4,5)P2 substrate (40 µM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus,

USA, Catalogue No. 901), adenosine triphosphate (ATP; 4 μM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM, 10 μl), 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS; 0.04%), dithiothreitol (DTT; 2 mM) and magnesium chloride (10 mM)] was agitated at room temperature for 20 minutes.

Control wells that produced a minimum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 5% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a maximum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding wortmannin (6 μM; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK, Catalogue No. 681675) instead of test compound. These assay solutions were also agitated for 20 minutes at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10 μl of a mixture of EDTA (100 mM), bovine serum albumin (BSA, 0.045 %) and Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM).

Biotinylated-DiC8-PI(3,4,5)P3 (50 nM; Cell Signals Inc., Catalogue No. 107), recombinant purified GST-Grp1 PH protein (2.5 nM) and AlphaScreen Anti-GST donor and acceptor beads (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, UK, Catalogue No. 6760603M) were added and the assay plates were left for about 5 to
20 hours at room temperature in the dark. The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard AlphaQuest instrument.

PI(3,4,5)P3 is formed *in situ* as a result of PI3K mediated phosphorylation of PI(4,5)P2. The GST-Grp1 PH domain protein that is associated with AlphaScreen Anti-GST donor beads forms a complex with the biotinylated PI(3,4,5)P3 that is associated with Alphascreen Streptavidn acceptor beads. The enymatically-produced PI(3,4,5)P3 competes with biotinylated PI(3,4,5)P3 for binding to the PH domain protein. Upon laser light excitation at 680 nm, the donor bead : acceptor bead complex produces a signal that can be measured. Accordingly, PI3K enzme activity to form PI(3,4,5)P3 and subsequent competition with biotinylated PI(3,4,5)P3 results in a reduced signal. In the presence of a PI3K enzyme inhibitor, signal strength is recovered.

PI3K enzyme inhibition for a given test compound was expressed as an IC_{50} value.

(b)(ii) *In Vitro* PI3K Enzyme Assay (Echo)

The assay used AlphaScreen technology (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) to determine the ability of test compounds to inhibit phosphorylation by recombinant Type I PI3K enzymes of the lipid PI(4,5)P2.

DNA fragments encoding human PI3K catalytic and regulatory subunits were isolated from cDNA libraries using standard molecular biology and PCR cloning techniques. The selected DNA fragments were used to generate baculovirus expression vectors. In particular, full length DNA of each of the p110α, p110β and p110δ Type Ia human PI3K p110 isoforms (EMBL Accession Nos. HSU79143, S67334, Y10055 for p110 α, p110β and p110δ respectively) were sub-cloned into a pDEST10 vector (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, UK). The vector is a Gateway-adapted version of Fastbac1 containing a 6-His epitope tag. A truncated form of Type Ib human PI3K p110γ isoform corresponding to amino acid residues 144-1102 (EMBL Accession No. X8336A) and the full length human p85α regulatory subunit (EMBL Accession No. HSP13KIN) were also sub-cloned into pFastBac1 vector containing a 6-His epitope tag. The Type Ia p110 constructs were co-expressed with the p85α regulatory subunit. Following expression in the baculovirus system using standard baculovirus expression techniques, expressed proteins were purified using the His epitope tag using standard purification techniques.

DNA corresponding to amino acids 263 to 380 of human general receptor for phosphoinositides (Grp1) PH domain was isolated from a cDNA library using standard molecular biology and PCR cloning techniques. The resultant DNA fragment was sub-cloned into a pGEX 4T1 *E. coli* expression vector containing a GST epitope tag (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, UK) as described by Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). The GST-tagged Grp1 PH domain was expressed and purified using standard techniques.

Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and diluted in DMSO to wateras required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (120nl2 µl) of each compound dilution were acoustically dispensed using a Labcyte Echo 550 placed into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, UK Catalogue No. 784075). A mixture of each selected recombinant purified PI3K enzyme (15 ng), DiC8-PI(4,5)P2

substrate (40 μM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, Catalogue No. 901), adenosine triphosphate (ATP; 4 μM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM, 10 μl), 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS; 0.04%), dithiothreitol (DTT; 2 mM) and magnesium chloride (10 mM)] was agitatedincubated at room temperature for 20 minutes.

Control wells that produced a minimum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 1005% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a maximum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding Wwortmannin (6 μM; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK, Catalogue No. 681675) instead of test compound. These assay solutions were also incubatedagitated for 20 minutes at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10 10μl of a mixture of EDTA (100 mM), bovine serum albumin (BSA, 0.045 %) and Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM).

Biotinylated-DiCS-PI(3,4,5)P3 (50 nM; Cell Signals Inc., Catalogue No. 107), recombinant purified GST-Grp1 PH protein (2.5 nM) and AlphaScreen Anti-GST donor and acceptor beads (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, UK, Catalogue No. 6760603M) were added and the assay plates were left for about 5 to overnight

20 hours at room temperature in the dark. The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard AlphaQuest instrument.

PI(3,4,5)P3 is formed *in situ* as a result of PI3K mediated phosphorylation of PI(4,5)P2. The GST-Grp1 PH domain protein that is associated with AlphaScreen Anti-GST donor beads forms a complex with the biotinylated PI(3,4,5)P3 that is associated with Alphascreen Streptavidn acceptor beads. The enymatically-produced PI(3,4,5)P3 competes with biotinylated PI(3,4,5)P3 for binding to the PH domain protein. Upon laser light excitation at 680 nm, the donor bead : acceptor bead complex produces a signal that can be measured. Accordingly, PI3K enzme activity to form PI(3,4,5)P3 and subsequent competition with biotinylated PI(3,4,5)P3 results in a reduced signal. In the presence of a PI3K enzyme inhibitor, signal strength is recovered.

PI3K enzyme inhibition for a given test compound was expressed as an IC_{50} value.

(c) *In Vitro* phospho-Ser473 Akt assay

This assay determines the ability of test compounds to inhibit phosphorylation of Serine 473 in Akt as assessed using Acumen Explorer technology (Acumen Bioscience Limited), a plate reader that can be used to rapidly quantitate features of images generated by laser-scanning.

A MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cell line (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catalogue No. HTB-132) was routinely maintained at 37°C with 5% CO_2 up to a confluency of 70–90% in DMEM containing 10% heat-inactivated FCS and 1% L-glutamine.

For the assay, the cells were detached from the culture flask using 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; Catalogue No. AT104) using standard tissue culture methods and resuspended in media to give $1.7x10^5$ cells per mL. Aliquots (90 µl) were seeded into each of the inner 60 wells of a black Packard 96 well plate (PerkinElmer, Boston, MA, USA; Catalogue No. 6005182) to give a density of ~15000 cells per well. Aliquots (90 µl) of culture media were placed in the outer wells to prevent edge effects. The cells were incubated overnight at 37°C with 5% CO_2 to allow them to adhere.

On day 2, the cells were treated with test compounds and incubated for 2 hours at 37°C with 5% CO_2. Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and serially diluted as required with growth media to give a range of concentrations that were 10-fold the required final test concentrations. Aliquots (10 µl) of each compound dilution were placed in a well (in triplicate) to give the final required concentrations. As a minimum reponse control, each plate contained wells having a final concentration of 100 µM LY294002 (Calbiochem, Beeston, UK, Catalogue No. 440202). As a maximum response control, wells contained 1% DMSO instead of test compound. Following incubation, the contents of the plates were fixed by treatment with a 1.6% aqueous formaldehyde solution (Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F1635) at room temperature for 1 hour.

All subsequent aspiration and wash steps were carried out using a Tecan 96 well plate washer (aspiration speed 10 mm/sec). The fixing solution was removed and the contents of the plates were washed with phosphate-buffered saline (PBS; 50 µl; Gibco, Catalogue No. 10010015). The contents of the plates were treated for 10 minutes at room

temperature with an aliquot (50 µl) of a cell permeabilisation buffer consisting of a mixture of PBS and 0.5% Tween-20. The 'permeabilisation' buffer was removed and non-specific binding sites were blocked by treatment for 1 hour at room temperature of an aliquot (50 µl) of a blocking buffer consisting of 5% dried skimmed milk ['Marvel' (registered trade mark); Premier Beverages, Stafford, GB] in a mixture of PBS and 0.05% Tween-20. The 'blocking' buffer was removed and the cells were incubated for 1 hour at room temperature with rabbit anti phospho-Akt (Ser473) antibody solution (50 µl per well; Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., Catalogue No 9277) that had been diluted 1:500 in 'blocking' buffer. Cells were washed three times in a mixture of PBS and 0.05% Tween-20. Subsequently, cells were incubated for 1 hour at room temperature with Alexafluor488 labelled goat anti-rabbit IgG (50 µl per well; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, UK, Catalogue No. A11008) that had been diluted 1:500 in 'blocking' buffer. Cells were washed 3 times with a mixture of PBS and 0.05% Tween-20. An aliquot of PBS (50 µl) was added to each well and the plates were sealed with black plate sealers and the fluorescence signal was detected and analysed.

Fluorescence dose response data obtained with each compound were analysed and the degree of inhibition of Serine 473 in Akt was expressed as an IC_{50} value.

(d) *In Vitro* MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma Proliferation Assay

This assay determines the ability of test compounds to inhibit cell proliferation as assessed using Cellomics Arrayscan technology. A MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cell line (LGC Promochem, Catalogue No. HTB-132) was routinely maintained as described in Biological Assay (b) herein.

For the proliferation assay, the cells were detached from the culture flask using Accutase and seeded into the inner 60 wells of a black Packard 96 well plate at a density of 8000 cells per well in 100 µl of complete growth media. The outer wells contained 100 µl of sterile PBS. The cells were incubated overnight at 37°C with 5% CO_2 to allow them to adhere.

On day 2, the cells were treated with test compounds and incubated for 48 hours at 37°C with 5% CO_2. Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and serially diluted as required with growth media to give a range of test concentrations. Aliquots (50 µl) of each compound dilution were placed in a well and the cells were

incubated for 2 days at 37°C with 5% CO_2. Each plate contained control wells without test compound.

On day 4, BrdU labelling reagent (Sigma, Catalogue No. B9285) at a final dilution of 1:1000 was added and the cells were incubated for 2 hours at 37°C. The medium was removed and the cells in each well were fixed by treatment with 100 µl of a mixture of ethanol and glacial acetic acid (90% ethanol, 5% glacial acetic acid and 5% water) for 30 minutes at room temperature. The cells in each well were washed twice with PBS (100 µl). Aqueous hydrochloric acid (2M, 100 µl) was added to each well. After 20 minutes at room temperature, the cells were washed twice with PBS. Hydrogen peroxide (3%, 50 µl; Sigma, Catalogue No. H1009) was added to each well. After 10 minutes at room temperature, the wells were washed again with PBS.

BrdU incorporation was detected by incubation for 1 hour at room temperature with mouse anti-BrdU antibody (50 µl; Caltag, Burlingame, CA, US; Catalogue No. MD5200) that was diluted 1:40 in PBS containing 1% BSA and 0.05% Tween-20. Unbound antibody was removed with two washes of PBS. For visualisation of incorporated BrdU, the cells were treated for 1 hour at room temperature with PBS (50 µl) and 0.05% Tween-20 buffer containing a 1:1000 dilution of Alexa fluor 488–labelled goat anti-mouse IgG. For visualisation of the cell nucleus, a 1:1000 dilution of Hoechst stain (Molecular Probes, Catalogue No. H3570) was added. Each plate was washed in turn with PBS. Subsequently, PBS (100 µl) was added to each well and the plates were analysed using a Cellomics array scan to assess total cell number and number of BrdU positive cells.

Fluorescence dose response data obtained with each compound were analysed and the degree of inhibition of MDA-MB-468 cell growth was expressed as an IC_{50} value.

Although the pharmacological properties of the compounds of formula (I) vary with structural change as expected, in general, it is believed that activity possessed by compounds of formula (I) may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a) to (d) :-

Test (a)(i):- IC_{50} versus mTOR kinase at less than 10 µM, in particular 0.001 - 0.5 µM for many compounds; for example 1b the IC50 was measured, the values was 0.55µM.

Test (b)(i):- IC_{50} versus p110γ Type Ib human PI3K at less than 10 µM, in particular 0.001 - 0.5 µM for many compounds; and IC_{50} versus

p110α Type Ia human PI3K at less than 10 μM, in particular 0.001 - 0.5 μM for many compounds;
for example 1b the IC50 was measured on three occasions, the values were 39.75, 11.74 and 3.20μM.

Test (c):- IC_{50} versus Serine 473 in Akt at less than 10 μM, in particular 0.1 - 20 μM for many compounds); for example 1b the IC50 was measured on two occasions, the values were 1.93 and 1.74μM;

Test (d):- IC_{50} at less than 20 μM;

The following examples were tested in enzyme assay Test (a)(ii):

Ex No.	Test (a)(ii) IC_{50} (μM)	Ex No.	Test (a)(ii) IC_{50} (μM)	Ex No.	Test (a)(ii) IC_{50} (μM)
1a	0.0177	2c	0.000828	4b	0.154
1	0.0197	2d	0.305	4	0.161
1d	0.0215	3	0.011	4c	0.0585
1b	0.0816	3a	0.00717	5	0.0079
1c	0.0688	3b	0.0124	5a	0.0367
2	0.00477	3c	0.00308	5b	0.0384
2a	0.0051	4a	0.0155	5c	0.0374
2b	0.0068				

The compounds of the present invention are advantageous in that they possess pharmacological activity. In particular, the compounds of the present invention modulate (in particular, inhibit) mTOR kinase and/or phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) enzymes, such as the Class Ia PI3K enzymes (*e.g.* PI3Kalpha, PI3Kbeta and PI3Kdelta) and the Class Ib PI3K enzyme (PI3Kgamma). More particularly compounds of the present invention modulate (in particular, inhibit) mTOR kinase. More particularly compounds of the present invention modulate (in particular, inhibit) one or more PI3K enzyme. The inhibitory properties of compounds of formula (I) may be demonstrated using the test procedures set out herein and in the experimental section. Accordingly, the compounds of formula (I) may be used in the treatment (therapeutic or prophylactic) of conditions/diseases in human and non-human animals which are mediated by mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme(s), and in particular by mTOR kinase.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intraperitoneal 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, flavouring and/or preservative agents.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 1 mg to 1 g of active agent (more suitably from 1 to 250 mg, for example from 1 to 100 mg) compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound of formula I will naturally vary according to the nature and severity of the disease state, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In using a compound of formula (I) for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 1 mg/kg to 100 mg/kg body weight is received, given if required in divided doses. In general, lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 1 mg/kg to 25 mg/kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the

range, for example, 1 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Typically, unit dosage forms will contain about 10 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

As stated herein, it is known that mTOR kinase and the PI3K enzymes have roles in tumourigenesis as well as numerous other diseases. We have found that the compounds of formula (I) possess potent anti-tumour activity which it is believed is obtained by way of inhibition of mTOR kinase and/or one or more of the PI3K enzymes.

Accordingly, the compounds of the present invention are of value as anti-tumour agents. Particularly, the compounds of the present invention are of value as anti-proliferative, apoptotic and/or anti-invasive agents in the containment and/or treatment of solid and/or liquid tumour disease. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of mTOR and/or one or more of the PI3K enzymes such as the Class Ia PI3K enzymes and the Class Ib PI3K enzyme. Further, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are mediated alone or in part by mTOR and/or one or more of the PI3K enzymes such as the Class Ia PI3K enzymes and the Class Ib PI3K enzyme. The compounds may thus be used to produce an mTOR enzyme inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Certain compounds may be used to produce an PI3K enzyme inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.

As stated herein, inhibitors of mTOR kinase and/or one or more PI3K enzymes should be of therapeutic value for the treatment of proliferative disease such as cancer and in particular solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies and in particular for treatment of, for example, cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate, and of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias [including acute lymphoctic leukaemia (ALL) and chronic myelogenous leukaemia (CML)], multiple myeloma and lymphomas.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use as a medicament in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the production of an apoptotic effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in a warm-blooded animal such as man as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of proliferative disease such as cancer.

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for the production of an apoptotic effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the production of an apoptotic effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in a warm-blooded animal such as man as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of proliferative disease such as cancer.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-proliferative 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 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-invasive effect by the containment and/or treatment of solid tumour disease 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 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of proliferative disease such as cancer 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 the prevention or treatment of proliferative disease such as 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 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of mTOR kinase and/or one or more PI3K enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI3K enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of mTOR kinase and/or one or more PI3K enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI3K enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of mTOR kinase and/or one or more PI3K enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or

the Class Ib PI3K enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in providing a mTOR kinase inhibitory effect and/or a PI3K enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI3K enzyme or Class Ib PI3K enzyme inhibitory effect).

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in providing a mTOR kinase inhibitory effect and/or a PI3K enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI3K enzyme or Class Ib PI3K enzyme inhibitory effect).

According to a further aspect of the invention there is also provided a method for providing a mTOR kinase inhibitory effect and/or a PI3K enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI3K enzyme or Class Ib PI3K enzyme inhibitory effect) which comprises administering an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the treatment of cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the treatment of solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the treatment of cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the

treatment of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the treatment of of solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

According to a further feature of the invention there is provided a method for treating cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature of the invention there is provided a method for treating solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature of the invention there is provided a method for treating cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature of the invention there is provided a method for treating cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

As stated herein, the *in vivo* effects of a compound of formula (I) 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 formula (I).

The invention further relates to combination therapies wherein a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula (I) is administered concurrently or sequentially or as a combined preparation with another treatment of use in the control of oncology disease.

In particular, the treatment defined herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compounds of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Accordingly, the compounds of the invention can also be used in combination with existing therapeutic agents for the treatment of cancer.

Suitable agents to be used in combination include :-

(i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan 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 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 and taxoids like paclitaxel and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecins);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-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 *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), 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 [Herceptin™] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]); 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 *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033) and erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib), inhibitors of the hepatocyte growth factor family, inhibitors of the platelet-derived growth factor family such as imatinib, inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors,

for example sorafenib (BAY 43-9006)) and inhibitors of cell signalling through MEK and/or Akt kinases;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, [for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab (Avastin™) and VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors such as 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (ZD6474; Example 2 within WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 within WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) and SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function and angiostatin)];

(vi) vascular damaging agents such as combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

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

(viii) gene therapy approaches, including 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 chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

(ix) immunotherapeutic approaches, including *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 cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

The invention will now be further explained by reference to the following illustrative examples.

Unless stated otherwise, starting materials were commercially available. All solvents and commercial reagents were of laboratory grade and were used as received.

In the examples ^{1}H NMR spectra were recorded on a Bruker DPX 300 (300 MHz), Bruker DRX 400 (400 MHz) instrument or a Bruker DRX 500 (500 MHz) instrument. The central peaks of chloroform-d (δ_H 7.27 ppm), dimethylsulfoxide-d_6 (δ_H 2.50 ppm) or acetone-d_6 (δ_H 2.05 ppm) were used as internal references. The following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet;
t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad.

Column chromatography was carried out using silica gel (0.04-0.063 mm, Merck). In general, a Kromasil KR-100-5-C18 reversed-phase column (250 x 20 mm, Akzo Nobel) was used for preparative HPLC with mixtures of acetonitrile and water [containing 0.1% trifluoroacetic acid (TFA)] used as the eluent at a flow rate of 10 mL/min.

The following methods were used for liquid chromatography (LC) / mass spectral (MS) analysis :-

HPLC: Agilent 1100 or Waters Alliance HT (2790 & 2795)

Mass Spectrometer: Waters ZQ ESCi

HPLC Column

The standard HPLC column used is the Phemonenex Gemini C18 5□m, 50 x 2 mm.

Acidic HPLC Methods

The mobile phases used are: Mobile phase A: Water
Mobile Phase B: Acetonitrile
Mobile Phase C: 1% Formic Acid in 50:50 Water:MeCN (v/v)

Each method is followed by a rapid equilibration using a 5 mL flow rate for 0.45 min.

Four generic HPLC methods are available:

5 Minute Monitor Acidic method

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

Early Acidic method for early eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

Mid Acidic method for middle eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

Late Acidic method for late eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

Basic HPLC methods

In some instances the standard acidic methods may be unsuitable for either the compound ionisation or the chromatography separation required. In such cases four comparable Basic HPLC methods are available.

The mobile phases used are: Mobile phase A: Water

Mobile Phase B: Acetonitrile

Mobile Phase D: 0.1% 880 Ammonia in acetonitrile

Each method is followed by a rapid equilibration using a 5 mL flow rate for 0.45 min.

Minute Monitor Basic method

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase D:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

Early Basic method for early eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase D:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

Mid Basic method for middle eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase D:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

Late Basic method for late eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

The following method was used for liquid chromatography (LC) / mass spectral (MS) analysis :- Instrument: Agilent 1100; Column: Waters 'Symmetry' 2.1 x 30 mm; Mass Spectral analysis using chemical ionisation (APCI); Flow rate: 0.7 mL/min; Absorption Wavelength: 254 nm; Solvent A: water + 0.1% TFA; Solvent B: acetonitrile + 0.1% TFA ; Solvent Gradient: 15-95% Solvent B for 2.7 minutes followed by 95% Solvent B for 0.3 minutes.

The following methods were used for LC analysis :-

Method A :- Instrument: Agilent 1100; Column: Kromasil C18 reversed-phase silica, 100 x 3 mm, 5µm particle size; Solvent A: 0.1% TFA/water, Solvent B: 0.08% TFA/acetonitrile; Flow Rate: 1 mL/min; Solvent Gradient: 10-100% Solvent B for 20 minutes followed by 100% Solvent B for 1 minute; Absorption Wavelengths: 220, 254 and 280 nm. In general, the retention time of the product was noted.

Method B :- Instrument: Agilent 1100; Column: Waters 'Xterra' C8 reversed-phase silica, 100 x 3 mm, 5µm particle size; Solvent A: 0.015M ammonia in water, Solvent B: acetonitrile; Flow Rate: 1 ml/min, Solvent Gradient: 10-100% Solvent B for 20 minutes followed by 100% Solvent B for 1 minute; Absorption Wavelength: 220, 254 and 280 nm. In general, the retention time of the product was noted.

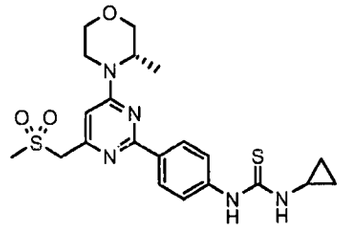
The following abbreviations are used herein or within the following illustrative examples :-

HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HBTU	*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate;
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate;
HOBT	1-hydroxybenzotriazole;
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazole;
NMP	*N*-methylpyrrolidin-2-one;
DMSO	dimethylsulfoxide;
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide;
DMA	*N*,*N*-dimethylacetamide;
THF	tetrahydrofuran;
DME	1,2-dimethoxyethane;
DCCI	dicyclohexylcarbodiimide;
MeOH	methanol;

MeCN	acetonitrile;
DCM	dichloromethane;
DIPEA	*N,N*-diisopropylethylamine;
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene;
RT	room temperature (approximately 17 to 25°C);
tR	retention time;
m/z	mass/charge ratio.

The chemical names were generated by software which used the Lexichem Toolkit (v. 1.60) from OpenEye Scientific Software (www.eyesopen.com) to generate IUPAC conforming names.

Example 1: 3-Cyclopropyl-1-[4-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea

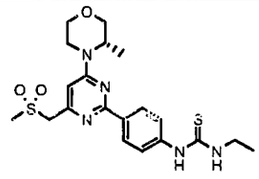
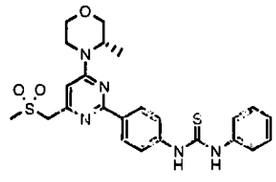
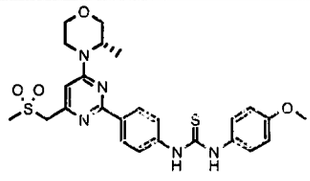
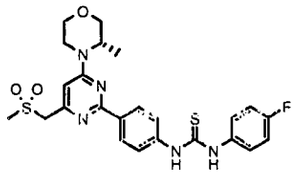


Diimidazol-1-ylmethanethione (55 mg, 0.28 mmol) was dissolved in DCM (1 mL) and the solution added to a stirred solution of 4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]aniline (100 mg, 0.28 mmol) in DCM (1.5 mL) at RT. After stirring for 90 minutes triethylamine (0.039 mL, 0.28 mmol) and cyclopropylamine (0.096 mL, 1.38 mmol) were added and the mixture was stirred at RT for 2 hours. The reaction was evaporated to dryness and purified by flash chromatography on silica, eluting with 0-4% methanol in DCM. The material was further purified by prep HPLC to give the desired material as a white solid (60 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d$_6$) δ 0.58 - 0.62 (2H, m), 0.74 - 0.79 (2H, m), 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.23-3.28 (1H, m), 3.48 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.78 (2H, d), 3.97 - 4.01 (2H, m), 4.18 (1H, d), 4.51 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.62 - 7.65 (2H, m), 8.25 - 8.29 (2H, m), 9.52 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 462, Retention Time 1.65min, Method Monitor Acid

The following compounds were made in an analogous manner from 4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]aniline and the appropriate amine.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention Time (min)
1a*		3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	450	1.70
1b		1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-phenyl-thiourea	498	2.07
1c		3-(4-methoxyphenyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	528	2.01
1d		3-(4-fluorophenyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	516	2.09

* Not purified by prep HPLC

Example 1a: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (3H, t), 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.23 - 3.27 (1H, m), 3.48 - 3.53 (2H, m), 3.50 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.15 - 4.19 (1H, m), 4.50 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.56 - 7.59 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.25 - 8.29 (2H, m), 9.63 (1H, s)

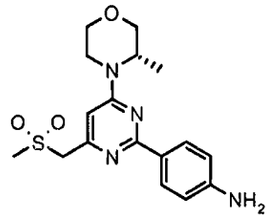
Example 1b: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.48 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.50 (2H, s), 4.51 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.12 - 7.17 (1H, m), 7.32 - 7.37 (2H, m), 7.51 (2H, s), 7.66 (2H, s), 8.27 - 8.30 (2H, m), 9.89 (1H, s), 9.98 (1H, s)

Example 1c: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.48 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.50 (2H, s), 4.51 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.90 - 6.94 (2H, m), 7.36 (2H, d), 7.65 (2H, d), 8.28 (2H, d), 9.71 (1H, s), 9.83 (1H, s)

Exzample 1d: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.24 (1H, d), 3.48 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.51 (2H, s), 4.51 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.15 - 7.21 (2H, m), 7.46 - 7.52 (2H, m), 7.63 - 7.69 (2H, m), 8.28 - 8.32 (2H, m), 9.85 (1H, s), 9.99 (1H, s)

The preparation of 4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]aniline is described below.

4-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]aniline

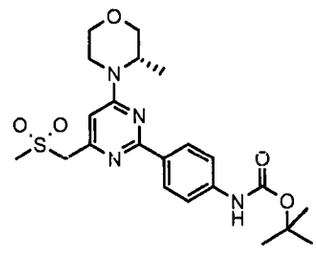


tert-Butyl *N*-[4-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]carbamate (1.09 g, 2.35 mmol) was dissolved in methanol (5 mL) and 4M hydrogenchloride in dioxane (5 mL) was added. The solution was stirred at room temperature overnight, then the mixture evaporated to a dark brown oil and dissolved in ethyl acetate (10 mL). Water (5 mL) was added followed by the addition of sodium bicarbonate solution until neutral pH was achieved (~2 mL). The phases were separated and the organic phase washed with water (10 mL). The organic layer was dried over magnesium sulphate and evaporated to a pale yellow foam (805 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (3H, d), 3.31 (3H, s), 3.5 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.49 (2H, m), 5.57 (2H, s), 6.61 (2H, d), 6.68 (1H, s), 8.08 (1H, d)

LCMS Spectrum: MH+ 363, retention time 1.02 min, Method 5 Min Acid

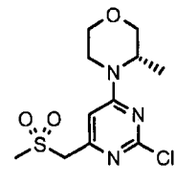
tert-Butyl *N*-[4-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]carbamate



2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (1.0 g, 3.27 mmol) was dissolved in a solution of 18% DMF in a mixture of 7:3:2 DME:water:ethanol (7 mL). [4-[(2-Methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]phenyl]boronic acid (1.165 g, 4.91 mmol), 2M sodium carbonate solution (4 mL) and dichlorobis(triphenylphosphine) palladium catalyst (115 mg, 0.16 mmol) were then added to the solution and refluxed at 90°C for 5 hours under nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to cool to room temp then partitioned between ethyl acetate and water. The organics were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to dryness. The crude oil was dissolved in dichloromethane and filtered to remove insoluble material. A beige solid precipitated from the filtrates and the filtrates were filtered again. The solid was analysed and found to be the excess boronic acid and the filtrates contained the product and some impurities. The filtrates were purified by chromatography on silica, eluting with 0-40% ethyl acetate in isohexane, to give the desired compound as an orange oil (530 mg).

LCMS Spectrum: MH+ 463, retention time 2.23 min, Method 5 Min Acid

2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine

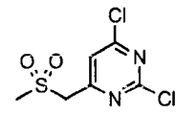


2,4-Dichloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (30 g, 0.13 mol) was dissolved in dichloromethane and stirred (under nitrogen) at -5°C. Triethylamine (17.4 mL, 0.13 mol) was added to give a clear brown solution. (3*S*)-3-Methylmorpholine was dissolved in dichloromethane and added dropwise keeping the reaction below -5°C. The cooling bath was then removed and the mixture stirred for 1 hour. The reaction mixture was heated at reflux for 2 hours, then the reaction mixture was washed with water, dried then evaporated. The crude material was purified by preparative HPLC to give the desired material as a solid (19.3 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.21 - 1.23 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.73 (d, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 2H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

LCMS Spectrum: MH+ 306, retention time 1.42 min, Method 5 Min Acid

2,4-Dichloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine

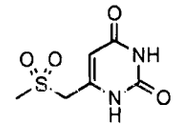


6-(Methylsulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (132 g, 0.65 mol) was added to phosphorus oxychloride (1.2 L) and the mixture heated to reflux for 16 hours, then cooled to room temperature. The excess phosphorus oxychloride was removed *in vacuo*, the residue azeotroped with toluene (2 x 500 mL) and dissolved in dichloromethane. This mixture was then poured slowly onto ice (4 L) and stirred for 20 minutes, then extracted with dichloromethane (3 x 1 L) (the insoluble black material was filtered off and discarded) and ethyl acetate (2 x 1 L). The extracts were combined, dried, then evaporated to leave the desired material as a dark brown solid (51 g). The material was used without further purification.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ3.13 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)

LCMS Spectrum: MH+ 239, retention time 1.21 min, Method 5 Min Acid

6-(Methylsulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione

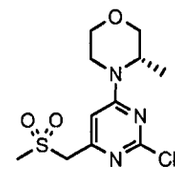


6-(Chloromethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (175 g, 1.09 mol) was dissolved in DMF (2 L) and methanesulphinic acid sodium salt (133.5 g, 1.31 mol) was added. The reaction was heated to 125°C for 2 hours then allowed to cool and the suspension filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow solid. The crude material was washed with water, filtered, then triturated with toluene. The solid was filtered then triturated with isohexane to leave the desired compound as a yellow solid (250 g). The material was used without further purification.

6-(Chloromethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione is a commercially available material.

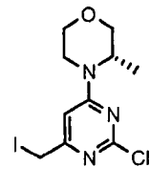
2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine can also be prepared by the method described below.

2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine



Methanesulfinic acid, sodium salt (11.75 g, 115.11 mmol) was added in one portion to 2-chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (37 g, 104.64 mmol), in acetonitrile (900 mL) and the resulting solution stirred at 85°Cfor 24 hours. The organic layers were combined and washed with water (3 x 100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent was removed by evaporation to give the crude product as a dark brown oil, which solidifed (36 g). The crude solidwas purified by flash silicachromatography, elution gradient 0 to 30% ethyl acetate in DCM, to give the desired material (22 g) as a cream solid which was identical to previous samples.

2-Chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine



Methanesulfonyl chloride (0.245 mL, 3.14 mmol) was added dropwise over a period of 5 minutes to a solution of triethylamine (0.875 mL, 6.28 mmol) and [2-chloro-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methanol (510 mg, 2.09 mmol) in DCM (30 mL) at 0°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at RT for 45 minutes. The reaction mixture was diluted with water (20 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$) and filtered. Sodium Iodide (1569 mg, 10.46 mmol) was added and the reaction was heated to 50°C for 20 hours. The reaction mixture was filtered and evaporated to afford the desired material (761 mg).

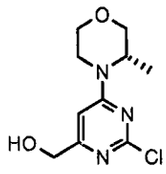
NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.19 - 1.25 (3H, m), 3.18 - 3.22 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.90 - 3.94 (1H, m), 3.96 - 3.98 (1H, m), 4.28 - 4.32 (3H, m), 6.94 (1H, s).

LCMS Spectrum: m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 354; HPLC tR = 2.10 min.

2-Chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine can also be prepared by the dropwise addition of methanesulfonyl chloride (91 mL, 1169.52 mmol) to [2-chloro-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methanol (190 g, 779.68 mmol) and triethylamine (163 mL, 1169.52 mmol) in DCM (2293 mL) at 0°C under air. The resulting solution was allowed to warm up slowly to RT over a period of 4 hours. The reaction mixture was quenched with water, extracted with DCM and the organic layer dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford [2-chloro-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methyl methanesulfonate as a yellow gum (251 g). Sodium iodide (234 g, 1560.07 mmol) was added to this material in acetone (3679 mL) and the resulting suspension stirred at RT for 16 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM and washed three times with water then with a saturated aqueous solution of sodium thiosulphate. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude desired product (270 g). This was purified by chromatography

to give an off white solid which was further triturated with ether to give the desired material which was identical to previous samples.

[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methanol



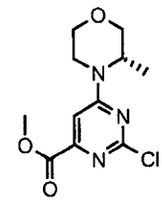
Methyl 2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylate (3.15 g) was dissolved in dry THF (20 mL) and cooled to 0°C under nitrogen. A solution of lithium borohydride (2.0M in THF, 6.09mL) was added dropwise and the solution allowed to warm to RT and stirred for 1 hour. The reaction was quenched with water (20 mL) then evaporated to dryness, the residue dissolved in ethyl acetate (150 mL) and washed with water (150 mL) followed by brine (50 mL). The organics were evaporated to dryness to give to the desired material as a white solid (2.44 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.20 - 1.21 (3H, m), 3.18 - 3.22 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.56 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 - 3.94 (1H, m), 3.98 (1H, d), 4.35 (3H, d), 5.51 (1H, t), 6.74 (1H, s).

Mass Spectrum; M+H$^+$ 244.

[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methanol can also be prepared by the dropwise addition of lithium borohydride (2M in THF) (454 mL, 908.17 mmol) over a period of 15 minutes to a solution of methyl 2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylate (235 g, 864.92 mmol) in the THF (4701 mL) at 0°C. The mixture was stirred at RT for 2 hours then water (1500 mL) was added slowly. A white solid formed which was decanted off and the THF was removed under vacuum. To the residue was added more water (500 mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 700 mL). The combined organics were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to a white solid which was identical to previous samples.

Methyl 2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylate



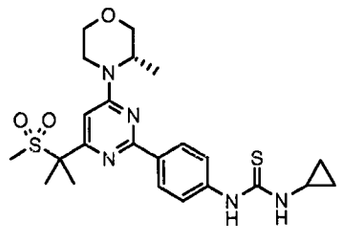
Methyl 2,6-dichloropyrimidine-4-carboxylate (5 g) was dissolved in DCM (120 mL). (3*S*)-3-Methylmorpholine (2.49 g) dissolved in triethylamine (3.70 mL) and DCM (10 mL) was added dropwise to the solution over 10 minute. The reaction was left to stir at room temperature for 1 hour. The reaction was then evaporated to dryness and dissolved in DCM (300 mL). The organics were washed once with water (150 mL) and dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The crude material was chromatographed on silica, eluting with 2.5% methanol in DCM, to give the desired material as a white solid (3.15 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.22 - 1.24 (3H, m), 3.25 (1H, d), 3.41 - 3.48 (1H, m), 3.57 - 3.61 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.91 - 3.95 (1H, m), 4.25 (1H, s), 4.45 (1H, s), 7.29 (1H, s).

Mass Spectrum; $M+H^+$ 272.

Methyl 2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylate can also be prepared by the addition of methyl 2,6-dichloropyrimidine-4-carboxylate (250 g, 1207.65 mmol) to the DCM (2500 mL).Triethylamine (185 mL, 1328.41 mmol) was added and the reaction cooled to 0°C. (3*S*)-3-Methylmorpholine (128 g, 1268.03 mmol) dissolved in DCM (300 mL), was added dropwise over 30 minutes and the mixture stirred at 5° overnight. Water (800 mL) was added, the phases separated and the aquoeus layer extracted with DCM (300 mL). The combined organics were washed with brine (300 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to a cream solid. The crude solid was dissolved in hot ethyl acetate (3 volumes) then isohexane (5 volumes) added the mixture left to cool with stirring over the weekend to give the desired material as a solid which was identical to previous samples.

Example 2: 3-Cyclopropyl-1-[4-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea

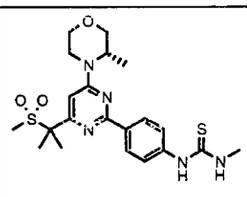


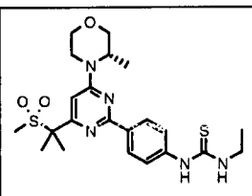
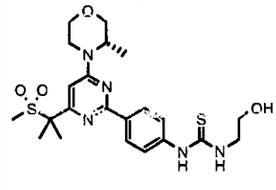
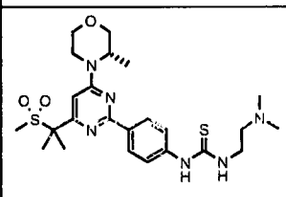
To a solution of 4-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]aniline (100 mg, 0.26 mmol) in DCM (2 mL) was added a solution of di(imidazol-1-yl)methanethione (50.2 mg, 0.28 mmol) in DCM (1 mL) and the solution stirred at RT for 2 hours. Cyclopropylamine (0.089 mL, 1.28 mmol) was added followed by triethylamine (0.036 mL, 0.26 mmol) and the solution stirred overnight at RT. The crude product was purified by preparative HPLC, using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents, to give the desired material as a white solid (64.0 mg, 51.0 %).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d$_6$) δ 0.59 - 0.62 (2H, m), 0.74 - 0.79 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 2.90 - 2.95 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 - 4.26 (1H, m), 4.59 - 4.66 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.14 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.51 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+)(M+H)+ = 490; HPLC tR = 2.08 min.

The compounds below were prepared in an analogous fashion from 4-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]aniline using the appropriate amine.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention time (min)
2a		3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	464	1.96

2b		3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	478	2.14
2c		3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	494	1.78
2d		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	521	2.08

Example 2a: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 2.95 (3H, d), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.48 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.60 - 4.65 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.73 (1H, s)

Example 2b: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.52 (3H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 - 4.25 (1H, m), 4.59 - 4.65 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.88 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.63 (1H, s)

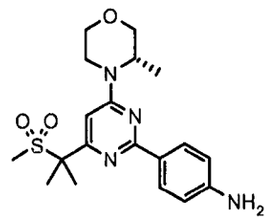
Example 2c: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.57 (4H, s), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.59 - 4.65 (1H, m), 4.81 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.87 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.81 (1H, s)

Example 2d: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.45 (2H, t), 3.04 (3H, s), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.57 (3H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m),

3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 - 4.25 (1H, m), 4.59 - 4.65 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.77 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.90 (1H, s)

The preparation of 4-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]aniline is described below:

4-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]aniline

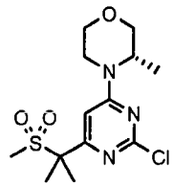


Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.287 g, 0.41 mmol) was added to 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidine (2.73 g, 8.18 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (2.329 g, 10.63 mmol) and 2M aqueous sodium carbonate (15 mL, 29.44 mmol) in DMF (15 mL), DME (15 mL), ethanol (15 mL) and water (37.5 mL) at RT under nitrogen. The reaction was purged with nitrogen for 15 minutes and the resulting mixture was stirred at 80°C for 3 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (300 mL) and washed sequentially twice with water (150 mL) and saturated brine (150 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to afford crude product as a dark brown gum. The crude product was purified by flash silica chromatography, eluting with 0 to 20% ethyl acetate in DCM, to give the desired material as a white solid (2.16 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (3H, d), 1.87 (6H, s), 2.93 (3H, s), 3.28 - 3.35 (1H, m), 3.56 - 3.63 (1H, m), 3.72 - 3.76 (1H, m), 3.82 (1H, d), 3.90 (2H, s), 4.01 - 4.05 (1H, m), 4.11 - 4.15 (1H, m), 4.46 - 4.53 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.71 (2H, d), 8.21 (2H, d)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+) (M+H)+ = 391; HPLC tR = 2.05 min.

2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidine



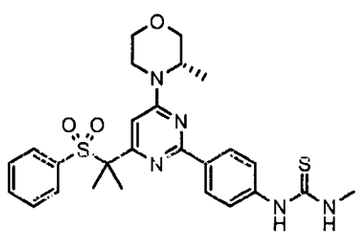
Sodium tert-butoxide (278 mg, 2.89 mmol) was added to 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (883 mg, 2.89 mmol) in DMF (25 mL) at 0°C under nitrogen. Iodomethane (0.180 mL, 2.89 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 0°C for 15 minutes. Further sodium tert-butoxide (278 mg, 2.89 mmol) was added followed by iodomethane (0.180 mL, 2.89 mmol) and the resulting solution was stirred at 0°C for 1 hour. The reaction was diluted with DCM (100 mL) and washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent evaporated to a gum which slowly crystallised.The crude product was purified by flash silica chromatography, eluting with 0 to 5% methanol in DCM, to give the desired material as a white solid (691 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (3H, d), 1.72 (6H, s), 2.87 (3H, s), 3.19 - 3.27 (1H, m), 3.44 - 3.51 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.92 - 3.96 (2H, m), 4.23 - 4.32 (1H, m), 6.53 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+) (M+H)+ = 334; HPLC tR = 1.95 min.

The preparation of 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine was described earlier.

Example 3: 1-[4-[4-[2-(Benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea



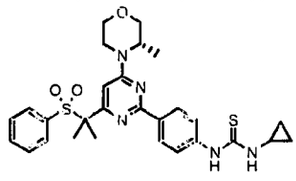
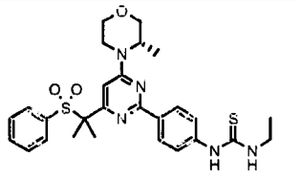
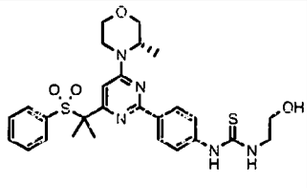
A solution of 4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]aniline (0.091 g, 0.2 mmol) in THF (1.0 mL) was added to a solution of

di(imidazol-1-yl)methanethione (0.050 g, 0.28 mmol) in DCM (1.0 mL) and the resulting solution was stirred at 40°C for 30 minutes. A solution of methylamine (2.0M in THF, 0.5 mL, 1.0 mmol) was added and the reaction was stirred at 40°C for 30 minutes and the solvent was evaporated. The crude material was purified by preparative HPLC to give the desired material as a solid (63 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.93 (3H, d), 3.11 - 3.20 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.14 (1H, d), 4.50 – 4.59 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.46 - 7.53 (4H, m), 7.61 - 7.68 (1H, m), 7.78 – 7.88 (3H, m), 9.73 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+)(M+H)+ 526, HPLC tR = 2.41 min

The compounds below were prepared in an analogous fashion using the appropriate amine.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention time (min)
3a		1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-cyclopropylthiourea	526	2.55
3b		1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-ethylthiourea	540	2.57
3c		1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-(2-hydroxyethyl)thiourea	556	2.16

Example 3a: ^{1}H NMR (300.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.56 – 0.62 (2H, m), 0.72 - 0.78 (2H, m), 1.21 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.81 – 2.99 (1H, m), 3.11 - 3.22 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.99 (1H, m), 4.13 - 4.17 (1H, m),

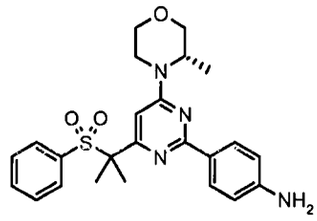
4.51 4.59 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.40 - 7.53 (6H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.84 (2H, d), 8.14 (1H , s), 9.48 (1H, s)

Example 3b: ^{1}H NMR (300.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.11, 3.22 (1H, m), 3.43 - 3.51 (3H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.99 (1H, m), 4.11 - 4.16 (1H, m), 4.51 4.58 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.41 (2H, d), 7.46 - 7.53 (4H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.85 (3H, d), 9.62 (1H, s)

Example 3c: ^{1}H NMR (300.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.11 - 3.21 (1H, m), 3.44 – 3.50 (1H, m), 3.52 – 3.58 (4H, m), 3.60 - 3.67 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.08 - 4.16 (1H, m), 4.50 – 4.59 (1H, m), 4.84 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.46 - 7.52 (6H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.83 - 7.87 (3H, m), 9.79 (1H, s)

The preparation of 4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]aniline is described below:

<u>4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]aniline</u>



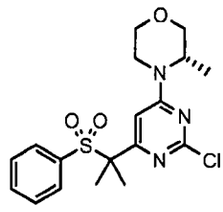
Sodium carbonate (2M aqueous solution) (3.21 mL, 6.43 mmol) was added to 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (391 mg, 1.79 mmol) and 4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-2-chloro-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (707 mg, 1.79 mmol) in a mixture of DME (8.0 mL), ethanol (4.0 mL), DMF (4.0 mL) and water (4.0 mL) under nitrogen. The mixture was degassed and purged with nitrogen three times. Bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (63 mg, 0.09 mmol) was added and the mixture was degassed and purged with nitrogen a further three times. The resulting suspension was stirred at 80°C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated and diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed sequentially with water (2x 25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography,

elution gradient 0 to 2% methanol in DCM, to give the desired material as a beige solid (578 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.85 (3H, s), 3.25 - 3.35 (1H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 3.74 - 3.85 (4H, m), 4.02 - 4.07 (1H, m), 4.10 - 4.15 (1H, m), 4.47 - 4.50 (1H, m), 6.55 - 6.59 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.30 - 7.36 (2H, m), 7.45 - 7.51 (1H, m), 7.53 - 7.57 (2H, m), 7.74 - 7.78 (2H, m)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 453; HPLC tR = 2.22 min

4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-2-chloro-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine

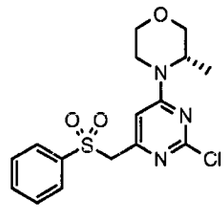


Iodomethane (0.156 mL, 2.50 mmol) was added to 4-(benzenesulfonylmethyl)-2-chloro-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (0.920 g, 2.5 mmol) and sodium tert-butoxide (0.240 g, 2.50 mmol) in DMF (14 mL) cooled to 0°C. The reaction mixture was stirred for 10 minites then a second equivalent of sodium tert-butoxide (0.240 g, 2.50 mmol) and iodomethane (0.156 mL, 2.50 mmol) were added. The reaction was allowed to warm to RT and then stirred for 1 hour. The mixture was diluted with water (50 mL) and DCM (50 mL). The organic layer was separated and washed sequentially with water (2 x 50mL) and brine (2 x 50mL). The organic layer was then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 2% methanol in DCM, to give the desired material as a white solid (0.742 g).

NMR Spectrum: 1H NMR (300.13 MHz, CDCl3) δ 1.34 (3H, d), 1.75 (3H, s), 1.75 (3H, s), 3.26 - 3.35 (1H, m), 3.53 - 3.62 (1H, m), 3.69 - 3.74 (1H, m), 3.79 - 3.83 (1H, m), 4.00 - 4.05 (2H, m), 4.34 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.45 - 7.50 (2H, m), 7.56 - 7.65 (3H, m)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 396; HPLC tR = 2.46 min

4-(Benzenesulfonylmethyl)-2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine



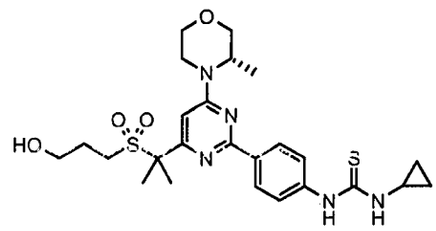
Benzenesulfinic acid, sodium salt (4.22 g, 25.74 mmol) was added to 2-chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (7.0 g, 19.80 mmol) in acetonitrile (200 mL) and the resulting mixture stirred under a nitrogen atmosphere at 80°C for 20 hours. The reaction was cooled and the solvent was removed. DCM was added and the solution was washed with water. The DCM was dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent was removed. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 30% ethyl acetate in DCM, to give the desired material as a cream solid (6.21 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.16 (3H, d), 3.11-3.18 (1H, td), 3.38-3.45 (1H, td), 3.55-3.58 (1H, dd), 3.70-3.73 (1H, d), 3.85-3.94 (2H, m), 4.15 (1H, bs), 4.64 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.63-7.66 (2H, m), 7.74-7.80 (3H, m).

LCMS Spectrum: m/z (ES+) (M+H)+=368; HPLC tR=2.05 min.

The preparation of 2-chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine was described earlier.

Example 4: 3-Cyclopropyl-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea



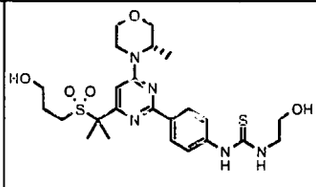
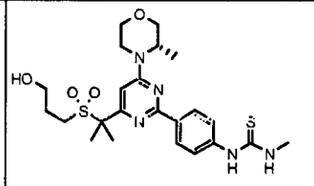
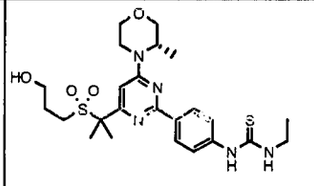
Di(imidazol-1-yl)methanethione (46 mg, 0.20 mmol) was added to 3-[2-[2-(4-aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ylsulfonyl]propan-1-ol (100 mg, 0.17 mmol) in DCM (2 mL) and THF (1 mL) and the reaction stirred at RT for 3 hours. Cyclopropylamine (1.20 mmol) was added followed by

triethylamine (0.043 mL, 0.17 mmol) and the reaction stirred at 50oC for 2 hours. The mixture was allowed to cool and purified by preparative HPLC to give the desired material as a solid (97 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 0.57 - 0.65 (2H, m), 0.72 - 0.82 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.72 - 1.85 (8H, m), 3.21 - 3.35 (4H, m), 3.41 - 3.54 (3H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.56 - 4.66 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.16 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.51 (1H, s).

LCMS Spectrum: m/z (ES+) (M+H)+=534; HPLC tR=1.94 min.

The following compounds were prepared in an analogous fashion from 3-[2-[2-(4-aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ylsulfonyl]propan-1-ol and the appropriate amine.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention time (min)
4a		3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	538	1.68
4b		1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea	508	1.82
4c		3-ethyl-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	522	1.97

Example 4a: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.70 - 1.81 (8H, m), 3.17 - 3.34 (6H, m), 3.41 - 3.46 (2H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98

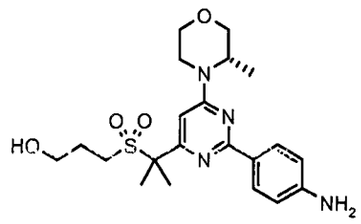
(1H, d), 4.24 (1H, d), 4.56 - 4.63 (2H, m), 4.81 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.87 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.81 (1H, s)

Example 4b: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.71 - 1.82 (8H, m), 2.96 (3H, s), 3.16 - 3.34 (3H, m), 3.42 - 3.55 (3H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.56 - 4.64 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.73 (1H, s)

Example 4c: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.74 - 1.82 (8H, m), 3.19 - 3.34 (5H, m), 3.39 - 3.57 (3H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.22 (1H, d), 4.57 - 4.64 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.89 (1H, s), 8.30 (2H, d)

The preparation of 3-[2-[2-(4-aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ylsulfonyl]propan-1-ol is described below.

3-[2-[2-(4-Aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ylsulfonyl]propan-1-ol



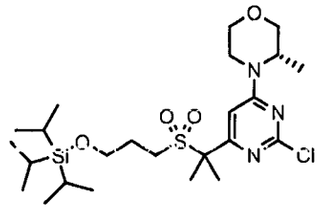
Bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.176 g, 0.25 mmol) was added to 3-[2-[2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ylsulfonyl]propoxy-tri(propan-2-yl)silane (2 g, 3.74 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (1.107 g, 5.05 mmol) and 2M sodium carbonate solution (3 mL, 6.00 mmol) in a solvent mixture of DMF (5 mL), DME (8 mL), water (2 mL) and ethanol (1.5 mL) and the resulting mixture stirred at 90°C for 5 hours, under an inert atmosphere. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (200 mL), and washed with water (2 x 100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to afford a residue which was dissolved in DCM (100 mL), and tetrabutylammonium fluoride (18.72 mL, 18.72 mmol) added. The mixture was stirred at RT for 2 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (100 mL), and washed sequentially with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (50 mL) and water (2 x 100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash

silica chromatography, elution gradient 20 to 100% ethyl acetate in isohexane then 4% methanol in ethyl acetate, to give a material which was further purified by ion exchange chromatography using an SCX column, eluting with 7N ammonia in methanol, to give the desired material as a beige solid (1.0 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (3H, d), 1.72 - 1.81 (8H, m), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.26 - 3.35 (3H, m), 3.41 - 3.52 (3H, m), 3.64 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.50 - 4.60 (2H, m), 5.54 (2H, d), 6.58 - 6.69 (3H, m), 8.06 (2H, d)

LCMS Spectrum: none.

3-[2-[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ylsulfonyl]propoxy-tri(propan-2-yl)silane

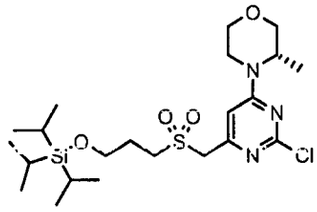


Sodium *tert*-butoxide (5.93 mmol) was added to a solution of 3-[[2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methylsulfonyl]propoxy-tri(propan-2-yl)silane (3 g, 5.93 mmol) in DMF (10 mL) at –5°C, followed by the dropwise addition of iodomethane (0.33 mL) at –5°C. The addition of sodium *tert*-butoxide and iodomethane was repeated and the reaction stirred at –5°C for 1 hour then RT for 16 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (250 mL), and washed with water (2 x 150 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product which was triturated with a mixture of diethyl ether and isohexane to give the desired material as a cream solid (2.0 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 - 1.04 (21H, m), 1.20 (3H, d), 1.79 - 1.89 (2H, m), 3.12 - 3.22 (3H, m), 3.39 - 3.48 (1H, m), 3.58 (1H, d), 3.69 - 3.78 (3H, m), 3.94 (1H, d), 4.08 (1H, s), 6.88 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ES+) (M+H)+=534; HPLC tR=3.98 min.

3-[[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methylsulfonyl]propoxy-tri(propan-2-yl)silane

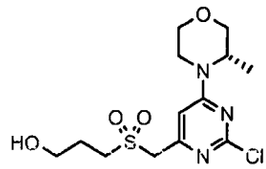


3-[[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methylsulfonyl]propan-1-ol (5.04 g, 14.41 mmol) in DMF (25 mL) was added to chlorotrisopropylsilane (3.70 mL, 17.29 mmol) and imidazole (2.354 g, 34.58 mmol) in DMF (25 mL) at RT over a period of 5 minutes under a nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred at RT for 18 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (200 mL) then washed sequentially with water (100 mL) and saturated brine (100 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give the desired material as an oil (7.29 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 - 1.07 (21H, m), 1.33 (3H, d), 2.06 - 2.13 (2H, m), 3.20 - 3.24 (2H, m), 3.26 - 3.34 (1H, m), 3.50 - 3.57 (1H, m), 3.66 - 3.70 (1H, m), 3.77 - 3.83 (3H, m), 3.99 - 4.03 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.25 - 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+)(M+H)+ = 506; HPLC tR = 3.42min.

3-[[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methylsulfonyl]propan-1-ol



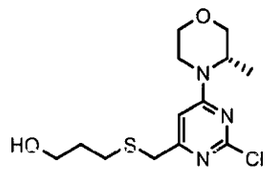
3-Chlorobenzoperoxoic acid (4.00 g, 23.16 mmol) was added to 3-[[2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methylsulfanyl]propan-1-ol (3.68 g, 11.58 mmol) in DCM (100 mL) at RT over a period of 5 minutes. The resulting solution was stirred at RT for 3 hours. A further portion of 3-chlorobenzoperoxoic acid (2.00 g, 11.58 mmol) was added and the resulting solution was stirred at RT for an additional 1 hour. The reaction mixture was washed sequentially with 10% aqueous sodium metabisulphite solution (2 x 100 mL), a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (100 mL), and

saturated brine (100 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give the desired material as a gum (4.05 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (3H, d), 2.12 - 2.18 (2H, m), 3.27 (2H, t), 3.31 - 3.35 (1H, m), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.67 - 3.70 (1H, m), 3.77 - 3.82 (3H, m), 3.99 - 4.03 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.26 - 4.37 (1H, m), 6.51 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+)(M+H)+ = 350; HPLC tR = 1.30min.

3-[[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methylsulfanyl]propan-1-ol



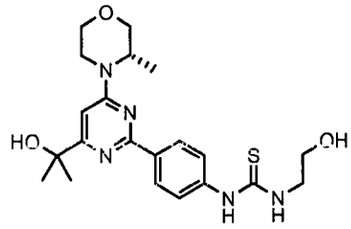
A solution of 2-chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (12.4 g, 35.07 mmol) in DCM (50 mL) was added to a stirred solution of 3-mercapto-1-propanol (3.64 mL, 42.08 mmol) and DIPEA (9.77 mL, 56.11 mmol) in DCM (100 mL) at RT, over a period of 40 minutes under a nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred at RT for 18 hours. The reaction mixture was washed sequentially with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 x 50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to afford crude product as a dark brown oil. The crude product was purified by flash silica chromatography, eluting with 0 to 75% ethyl acetate in DCM, to give the desired material as a yellow gum (5.86 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 (3H, d), 1.84 - 1.90 (2H, m), 1.94 (1H, s), 2.69 (2H, t), 3.24 - 3.32 (1H, m), 3.51 - 3.58 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.67 - 3.71 (1H, m), 3.73 - 3.80 (3H, m), 3.98 - 4.04 (2H, m), 4.28 - 4.34 (1H, m), 6.45 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+)(M+H)+ = 318; HPLC tR = 1.55min.

The preparation of 2-chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine was described earlier.

Example 5: 3-(2-Hydroxyethyl)-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea

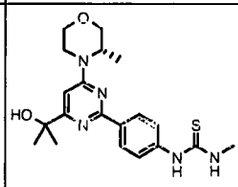


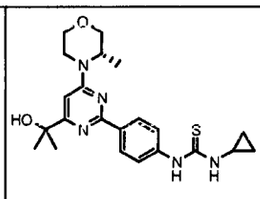
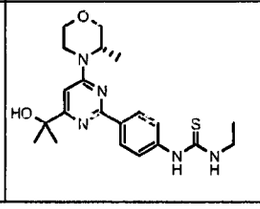
A solution of di(imidazol-1-yl)methanethione (84 mg, 0.46 mmol) in DCM (2 mL) was added to a stirred solution of 2-[2-(4-aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ol (100 mg, 0.3 mmol) in DCM (2 mL) and THF (1 mL) over a period of 2 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at RT for 2 hours. Ethanolamine (91.5 mg, 0.46 mmol) and triethylamine (0.1 mL) were added to the reaction mixture. The resulting solution was stirred at RT for 4 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DMF. The crude product was purified by preparative HPLC to give the desired material as a white solid (5 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.23 (3H, d), 1.46 (6H, s), 3.20 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.57 (4H, m), 3.64 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.54 (1H, m), 4.84 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.81 (1H, s)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+)(M+H)+ = 432; HPLC tR = 1.76 min.

The compounds below were prepared in an analogous fashion from 2-[2-(4-aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ol using the appropriate amine.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention time (min)
5a		1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea	402	1.97

5b		3-cyclopropyl-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	428	2.12
5c		3-ethyl-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea	416	2.17

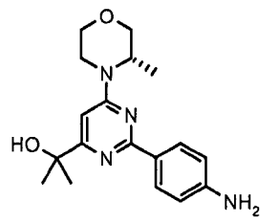
Example 5a: ^{1}H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.29 (3H, d), 1.52 (6H, s), 3.00 (3H, d), 3.28 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.59 (1H, m), 5.30 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.87 (1H, s), 8.35 (2H, d), 9.83 (1H, s)

Example 5b: ^{1}H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 0.60 (2H, m), 0.76 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.46 (6H, s), 2.93 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.54 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.57 (2H, d), 8.10 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.52 (1H, s)

Example 5c: ^{1}H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.14 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.46 (6H, s), 3.21 (1H, m), 3.50 (3H, m), 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.54 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.88 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.65 (1H, s)

The preparation of 2-[2-(4-aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ol is described below:

2-[2-(4-Aminophenyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ol



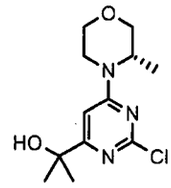
Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.492 g, 0.70 mmol) was added to 2-[2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ol (3.81 g, 14.02 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (3.38 g, 15.42 mmol) and sodium

carbonate (4.46 g, 42.06 mmol) in DME (80 mL) and water (20.00 mL) under nitrogen. The resulting solution was stirred at 80°C for 6 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (200 mL), and washed with water (400 mL) twice. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 60% ethyl acetate in isohexane, to give a material which was further purified by ion exchange chromatography using an SCX column, eluting with 2M ammonia in methanol, to give the desired material as a pink gum (2.78 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.21 (3H, d), 1.43 (6H, s), 3.17 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.48 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.50 (2H, m), 6.59 (2H, d), 6.71 (1H, s), 8.07 (2H, d)

LCMS Spectrum: m/z (ESI+)(M+H)+ = 329; HPLC tR = 1.95 min.

2-[2-Chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]propan-2-ol



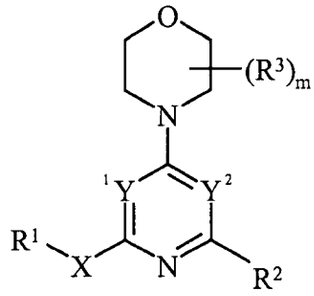
Methyl 2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylate (300 mg) was dissolved in dry THF and cooled to −78°C. Methylmagnesium bromide (3.0M in diethyl ether, 0.74 mL) was added dropwise over 2 min then the reaction allowed to stir at −78°C for 20 min before allowing to warm to RT. The reaction was stirred for a further 20 min and then quenched with water (2 mL). The reaction was reduced to dryness and partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL) and the organic layer dried over magnesium sulphate and vacuumed to dryness to the desired material as a white solid (291 mg).

NMR Spectrum: (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.23 (3H, m), 1.36 (6H, s), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.56 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 - 3.94 (2H, m), 4.34 (1H, s), 5.28 (1H, s), 6.87 (1H, s).

Mass Spectrum; $M+H^+$ 272.

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

m is 0, 1, 2, 3 or 4;

^{1}**Y** and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

X is a linker group selected from -CR^4=CR^5-, -CR^4=CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5=CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5-, -S(O)$_2$NR^4- and –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 is a group selected from hydrogen, C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC$_{1-6}$alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC$_{1-6}$alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, -OR^9, -SR^9, -SOR^9, -SO$_2$R^9, -COR^9, -CO$_2$R^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10}, –NR^{9}COR^{10}, -NR^{9}CO$_2$R^{10}, -NR^{9}CONR^{10}R^{15}, -NR^{9}COCONR^{10}R^{15} and –NR^{9}SO$_2$R^{10};

R^2 is a group selected from C$_{1-6}$alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is substituted by –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} and optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -SR^{11}, -SOR^{11}, -SO$_2$R^{11}, -COR^{11}, -CO$_2$R^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12}, -NR^{11}COR^{12}, and -NR^{11}COCONR^{12}R^{16};

each R^3, when present, is independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO$_2$R^{13}, -COR^{13}, -CO$_2$R^{13}, -CONR^{13}R^{14}, -NR^{13}R^{14}, –NR^{13}COR^{14}, -NR^{13}CO$_2$R^{14} and -NR^{13}SO$_2$R^{14};

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C$_{1-6}$alkyl;

or R^1 and R^4 together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11}, R^{12}, R^{17} and R^{18} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} and R^{19} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro,

hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl; or **R^{18}** and **R^{19}** together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 10-membered heterocyclic ring wherein 1 or 2 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

2. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 wherein ^1Y is CH and Y^2 is N.

3. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or 2 wherein

ether

-X-R^1 is $-C(CH_3)_2OH$,

or

X is $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ or $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; and

R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopropyl, cyclopentyl cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from amino, halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$.

4. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 3 wherein

ether

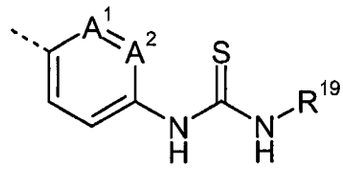
-X-R^1 is $-C(CH_3)_2OH$,

or

X is $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ or $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; and

R^1 is a group selected from methyl, $-CH_2CH_2OH$ and phenyl.

5. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 4 wherein R^2 is



wherein A^1 and A^2 are selected from CH or N provided that at least one of A^1 or A^2 is CH.

6. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 5 wherein A^1 and A^2 are CH.

7. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claims 5 or 6 wherein R^{19} is hydrogen or a group selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, pentyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, thienyl, imidazoylmethyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl and pyrimidinyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl,

C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl

8. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 7 wherein R^{19} is a group selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2OH$, 4-fluorophenyl, 4-methoxyphenyl, and phenyl.

9. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 selected from any one of

3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-Cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-(4-fluorophenyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-phenyl-thiourea,

3-(4-methoxyphenyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,

1-[4-[4-[2-(Benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea,

1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-cyclopropylthiourea,
1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-ethylthiourea,
1-[4-[4-[2-(benzenesulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-(2-hydroxyethyl)thiourea,
3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea,
3-cyclopropyl-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-ethyl-1-[4-[4-[2-(3-hydroxypropylsulfonyl)propan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-methylthiourea,
3-cyclopropyl-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea, and
3-ethyl-1-[4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]phenyl]thiourea,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of Claims 1 to 9 for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

11. The use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

12. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9 for the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

13. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

14. A method for producing an anti-proliferative 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 formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9.

15. A method for treating cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

17. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

154

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Bureau International

(43) Fecha de publicación internacional
15 de Enero de 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/007750 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 239/42 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/050548

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de Julio de 2008 (08.07.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/948,539 9 de Julio de 2007 (09.07.2007) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante *(sólo para MG)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GE]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventor; et
(75) Inventor/solicitant *(sólo para US)*: **PIKE, Kurt, Gordon** [GB/GE]; AstraZeneca P. & D. Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GE).

(74) Mandatario: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

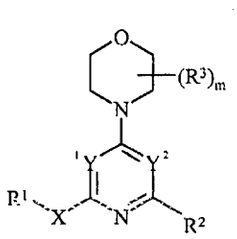
(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: APIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (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).

Publicada:
- *con informe de búsqueda internacional*

(54) Title: MORPHOLINO PYRIMIDINE DERIVATIVES USED IN DISEASES LINKED TO MTOR KINASE AND/OR PI3K

(54) Título: DERIVADOS DE MORFOLINO PIRIMIDINA UTILIZADOS EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON MTOR QUINASA Y/O PI3K



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I) or a pharamaceutically acceptable salt thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad proliferativa tal como cáncer y particularmente en una enfermedad mediada por una quinasa mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K.

WO 2009/007750 A1

DERIVADOS DE MORFOLINO PIRIMIDINA UTILIZADOS EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON MTOR QUINASA Y/O PI3K

La presente invención se refiere a compuestos de morfolino pirimidina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer, y particularmente en una enfermedad mediada por una mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K.

Se sabe ahora que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye con la formación de tumores malignos, por ejemplo mediante el aumento de la proliferación celular o el aumento de la supervivencia celular. También se sabe que las vías de señalización mediadas por las familias PI3K/mTOR juegan un papel fundamental en distintos procesos celulares, incluidas la proliferación y supervivencia, y la desregulación de estas vías constituye un factor causante en una amplia gama de cánceres humanos y otras enfermedades.

El objetivo mamífero del antibiótico macrólido rapamicina (sirolimus) es la enzima mTOR. Esta enzima pertenece a la familia de proteína quinasas relacionada con la fosfatidilinositol (PI) quinasa, (PIKK), que también incluye ATM, ATR, DNA-PK y hSMG-1. La mTOR, al igual que otros integrantes de la familia PIKK, no posee actividad lípido quinasa detectable, pero en cambio presenta funciones de serina/treonina quinasa. Gran parte del conocimiento que se tiene sobre la señalización de la mTOR se basa en el uso de rapamicina. La rapamicina se une en primer lugar a la proteína de unión a la inmunofilina FK506 de 12 kDa (FKBP12) y este complejo inhibe la señalización de la mTOR (Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). La proteína mTOR consiste en un dominio quinasa catalítico, un dominio de unión a FKBP12-rapamicina (FRB), un dominio represor putativo cerca del extremo C y hasta 20 motivos HEAT repetidos en tándem en el extremo N, así como también un dominio FRAP-ATM-TRRAP (FAT) y FAT en el extremo C (Huang and Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377).

La mTOR quinasa es un regulador clave del crecimiento celular y se ha demostrado que regula una amplia gama de funciones celulares, como la traducción, trascripción, recambio de ARNm, estabilidad proteica, reorganización citoesquelética y autofagia (Jacinto and Hall; Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117-126). La mTOR quinasa integra señales de factores del crecimiento (como el factor de crecimiento

de la insulina o similar a la insulina) y nutrientes (tales como aminoácidos y glucosa) para regular el crecimiento celular. La mTOR quinasa es activada por factores del crecimiento a través de la vía PI3K-Akt. La función mayormente descrita de la mTOR quinasa en células de mamíferos es la regulación de la traducción a través de dos vías, a saber, la activación de S6K1 ribosómica para mejorar la traducción de los ARNm que presentan un tracto de oligopirimidina en la región 5' terminal (TOP) y la supresión de 4E-BP1 para permitir la traducción de ARNm dependiente de CAP.

Generalmente, los investigadores han explorado las funciones fisiológicas y patológicas de la mTOR mediante la inhibición con rapamicina y análogos de rapamicina relacionados en base a su especificidad para la mTOR como objetivo intracelular. Sin embargo, datos recientes sugieren que la rapamicina exhibe acciones inhibitorias variables sobre las funciones de señalización de la mTOR, lo que sugiere que la inhibición directa del dominio de la mTOR quinasa puede exhibir actividades anti-cáncer sustantivamente mayores que las alcanzadas con la rapamicina (Edinger *et al.*, Cancer Research, 2003, 63, 8451-8460). Por este motivo, los inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la mTOR quinasa serían de utilidad para poder comprender más cabalmente la función de la mTOR quinasa y así obtener agentes terapéuticos útiles.

Existe ahora considerable evidencia que indica que las vías corriente arriba de mTOR, tal como la vía de la PI3K, a menudo se activan en el cáncer (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501; Bjornsti y Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335-348; Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). Por ejemplo, los componentes de la vía de la PI3K que mutan en distintos tumores humanos incluyen mutaciones activantes de receptores de factores de crecimiento y la amplificación y/o sobreexpresión de PI3K y Akt.

Además, existe evidencia de que la proliferación celular endotelial también puede depender de la señalización de la mTOR. La proliferación celular endotelial es estimulada por la activación del factor del crecimiento celular endotelial vascular (VEGF) de la vía de señalización PI3K-Akt-mTOR (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313-328). Más aun, se cree que la señalización de la mTOR quinasa controla parcialmente la síntesis del VEGF a través de efectos en la expresión del factor-1α inducible por hipoxia (HIF-1α) (Hudson *et al.*, Molecular y Cellular Biology, 2002, 22, 7004-7014). Por lo tanto, la angiogénesis tumoral puede depender de la señalización de la mTOR de dos maneras: a través de la síntesis inducida por hipoxia del VEGF por parte de

células tumorales y estromales y a través de la estimulación con el VEGF de la proliferación y supervivencia endoteliales a través de la señalización PI3K-Akt-mTOR.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de la mTOR quinasa deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de distintas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de la mTOR quinasa deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

Además de la tumorigénesis, existe evidencia de que la mTOR quinasa participa en distintos síndromes de hamartoma. Estudios recientes han demostrado que las proteínas supresoras de tumores, como TSC1, TSC2, PTEN y LKB1, controlan fuertemente la señalización de la mTOR quinasa. La pérdida de estas proteínas supresoras de tumores conduce a distintas afecciones de hamartoma como resultado de una elevada señalización de la mTOR (Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Entre los síndromes con una conexión molecular establecida con la desregulación de la mTOR quinasa se encuentran el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), el síndrome de Proteus, la enfermedad de Lhermitte-Duclos y la esclerosis tuberculosa (Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). En general, los pacientes con estos síndromes desarrollan tumores hamartomatosos benignos en múltiples órganos.

Estudios recientes han revelado que la mTOR quinasa participa en otras enfermedades (Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2004, 8, 551-564). Se ha demostrado que la rapamicina es un potente inmunosupresor, ya que inhibe la producción de anticuerpos y la proliferación de células T y células B inducidas por antígenos (Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S) y, por lo tanto, los inhibidores de la mTOR quinasa también pueden ser inmunosupresores útiles. La inhibición de la actividad quinasa de la mTOR también puede ser útil en la prevención de la reestenosis, es decir, el control de la proliferación indeseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de stents en el tratamiento de enfermedades de la vasculatura (Morice *et al.*, New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780). Más

aun, el everolimus, análogo de la rapamicina, puede reducir la gravedad e incidencia de la vasculopatía de aloinjerto cardíaco (Eisen *et al.*, New England Journal of Medicine, 2003, 349,847-858). La elevada actividad de la mTOR quinasa se ha asociado con la hipertrofia cardíaca, que reviste importancia clínica como uno de los principales factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca y es consecuencia de un aumento del tamaño celular de los cardiomiocitos (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de la mTOR quinasa sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, además de cáncer.

Se cree también que varios de estos derivados de morfolino pirimidina pueden presentar actividad inhibidora contra la familia de quinasas de las fosfatidilinositol (PI) 3-quinasas.

Las fosfatidilinositol (PI) 3-quinasas (PI3Ks) son quinasas lipídicas omnipresentes que funcionan como transductores de señales corriente abajo de receptores de la superficie celular y en vías de tráfico intracelular de proteínas y membranas. Todas las PI3Ks son enzimas de especificidad dual con una actividad lípido quinasa que fosforila fosfoinositidas en la posición 3-hidroxi y una actividad proteína quinasa menos caracterizada. Los productos lípidos de las reacciones catalizadas por la PI3K que comprenden fosfatidilinositol 3,4,5-bisfosfato [PI(3,4,5)P_3], fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato [PI(3,4)P_2] y fosfatidilinositol 3-monofosfato [PI(3)P] constituyen segundos mensajeros en una variedad de vías de transducción de señales, incluyendo aquellas que son esenciales para la proliferación, adhesión, supervivencia celular, reorganización citoesquelética y tráfico vesicular. El PI(3)P se encuentra constitutivamente presente en todas las células y sus niveles no cambian drásticamente luego de la estimulación con agonista. Por el contrario, el PI(3,4)P_2 y el PI(3,4,5)P_3 se encuentran teóricamente ausentes en la mayoría de las células pero se acumulan rápidamente con la estimulación con agonistas.

Los efectos corriente abajo de los segundos mensajeros de 3-fosfoinositida producidos por la PI3K son mediados por moléculas objetivo que contienen dominios de unión a 3-fosfoinositida, tales como el dominio de homología con pleckstrina (PH) y los recientemente identificados dominios FYVE y phox. Entre los objetivos proteicos bien descritos para la PI3K se encuentran la PDK1 y la proteína quinasa B (PKB). Además, tirosinas quinasas tales como Btk e Itk dependen de la actividad de la PI3K.

La familia de PI3K de quinasas lípidas pueden clasificarse en tres grupos, según sus especificidad de sustrato fisiológico (Vanhaesebroeck *et al.*, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). La Clase III de enzimas PI3K fosforila solamente PI. Por el contrario, la Clase II de

enzimas PI3K fosforila tanto PI como PI 4-fosfato [PI(4)P]. La Clase I de enzimas PI3K fosforila PI, PI(4)P y PI 4,5-bisfosfato [PI(4,5)P_2], aunque se cree que solo PI(4,5)P_2 es el sustrato celular fisiológico. La fosforilación de PI(4,5)P_2 produce el segundo mensajero lipídico PI(3,4,5)P_3. Integrantes de la superfamilia de quinasas lipídicas con una relación más lejana son las quinasas de la Clase IV, tales como la mTOR (analizada anteriormente) y la quinasa dependiente del ADN que fosforilan residuos de serina/treonina en sustratos proteicos. Las quinasas lipídicas PI3K más estudiadas y comprendidas son las enzimas PI3K de la Clase I.

Las enzimas PI3K de la Clase I son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora. La familia se divide, además, en la Clase Ia y la Clase Ib según patrones reguladores y el mecanismo de regulación. La Clase Ia de enzimas consiste en tres subunidades catalíticas distintas (p110α, p110β y p110α) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85α, p55α, p50α, p85β y p55γ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las PI3Ks Clase Ia generalmente se activan en respuesta a la estimulación por parte del factor del crecimiento de receptores tirosina quinasas a través de la interacción de sus dominios de subunidad reguladora SH_2 con residuos de fosfo-tirosina específicos de proteínas receptoras o adaptadoras activadas, tales como IRS-1. Tanto la p110α como la p110β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de la p110δ se encuentra más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la enzima de Clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Más aun, la enzima Clase Ib se activa en respuesta a sistemas receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) y su expresión parece limitarse a leucocitos y cardiomiocitos.

Actualmente existe considerable evidencia que indica que las enzimas PI3K Clase Ia participan en la tumorigénesis de una amplia gama de cánceres humanos, ya sea directamente o indirectamente (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110α se amplifica en algunos tumores, como los de ovario (Shayesteh *et al.*, Nature Genetics, 1999, 21, 99-102) y cuello de útero (Ma *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 2739-2744). Más recientemente se han asociado mutaciones activantes dentro del sitio catalítico de la subunidad catalítica p110α con otros tumores, como los de la región colorrectal y los de mama y pulmón (Samuels *et al.*, Science, 2004, 304, 554). También se han identificado las mutaciones relacionadas con tumores en la

subunidad reguladora p85α en cánceres tales como cáncer de ovario y colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). Además de su participación en efectos directos, se cree que la activación de las PI3Ks Clase Ia participa en eventos tumorigénicos que se producen corriente arriba en las vías de señalización, por ejemplo mediante la activación de receptores tirosina quinasa dependientes o independientes de ligandos, sistemas GPCR o integrinas (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de dichas vías de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión del receptor tirosina quinasa erbB2 en una variedad de tumores, lo que conduce a la activación de las vías mediadas por PI3K (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) y la sobreexpreción del oncogén ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3Ks Clase Ia pueden contribuir indirectamente con la tumorigénesis causada por distintos eventos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumores PTEN, que cataliza la conversión de $PI(3,4,5)P_3$ de nuevo en $PI(4,5)P_2$, se asocia con una amplia gama de tumores a través de la desregulación de la producción de $PI(3,4,5)P_3$ mediada por la PI3K (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Más aun, se cree que el aumento de los efectos de otros eventos de señalización mediados por la PI3K contribuye con una variedad de cánceres, por ejemplo, mediante la activación de Akt (Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

Además de su participación en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en células tumorales, existe evidencia que demuestra que las enzimas PI3K de Clase Ia contribuyen con la tumorigénesis en células estromales asociadas a tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de la PI3K tiene un papel importante en la mediación de eventos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos tales como VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Dado que las enzimas PI3K de Clase I también participan en la motilidad y la migración (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), los inhibidores de las enzimas PI3K deberían proporcionar beneficios terapéuticos a través de la inhibición de la invasión y metástasis de células tumorales. Además, las enzimas PI3K de Clase I también tienen una participación importante en la regulación de células inmunes, lo que contribuye con efectos pro-tumorigénicos de las células inflamatorias (Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de las enzimas PI3K Clase I serán de valor terapéutico para el tratamiento de distintas enfermedades, incluidas formas de la enfermedad de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como

carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI3K de Clase I deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

La PI3K Clase Ib PI3Kγ es activada por los GPCRs, como quedó definitivamente demostrado en ratones que no tenían la enzima. Por lo tanto, los neutrófilos y macrófagos derivados de animales con deficiencia de PI3Kγ no lograron producir $PI(3,4,5)P_3$ en respuesta a la estimulación con distintas sustancias quimiotácticas (tales como IL-8, C5a, fMLP y MIP-1a), mientras que la señalización a través de receptores acoplados a la proteína tirosina quinasa hacia las PI3Ks Clase Ia se mantuvo intacta (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053; Li *et al.*, Science, 2002, 287(5455), 1046-1049; Sasaki *et al.*, Science 2002, 287(5455), 1040-1046). Más aun, la fosforilación de PKB mediada por $PI(3,4,5)P_3$ no fue iniciada por estos ligandos de GPCR en células nulas en PI3Kγ. Todos estos resultados demuestran que, al menos en células hematopoyéticas en reposo, la PI3Kγ es la única isoforma de PI3K que es activada por los GPCRs *in vivo*. Cuando se evaluaron neutrófilos derivados de médula ósea y macrófagos peritoneales de ratones de tipo silvestre y $PI3K\gamma^{-/-}$ *in vitro*, se observó un rendimiento reducido, pero no completamente suprimido, en ensayos de quimiotaxis y adherencia. Sin embargo, esto se tradujo en una drástica deficiencia en la infiltración de neutrófilos impulsada por IL-8 en tejidos (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053). Datos recientes sugieren que la PI3Kγ participa en el proceso de búsqueda de vías más que en la generación de fuerza mecánica para la motilidad, ya que la migración aleatoria no se vio afectada en células que carecían de PI3Kγ (Hannigan *et al.*, Proc. Nat. Acad. of Sciences of U.S.A., 2002, 99(6),3603-8). Los datos que vinculan la PI3Kγ con la patología de las enfermedades respiratorias demostraron que la PI3Kγ desempeña un papel fundamental en la regulación de la infiltración y activación de neutrófilos inducidas por endotoxinas que conducen a una lesión pulmonar aguda (Yum *et al.*, J. Immunology, 2001, 167(11), 6601-8). El hecho de que, si bien la PI3Kγ se expresa ampliamente en leucocitos, su pérdida no parece interferir con la hematopoyesis, y el hecho de que los ratones deficientes en PI3Kγ sean viables y fértiles convierten a esta isoforma de la PI3K en un posible objetivo para los fármacos. Los

trabajos con ratones K.O. también establecieron que la PI3Kγ es un amplificador esencial de la activación de mastocitos (Laffargue *et al.,* Immunity, 2002, 16(3), 441-451).

Por lo tanto, además de tumorigénesis, existe evidencia de que las enzimas PI3K de Clase I desempeñan un papel en otras enfermedades (Wymann *et al.,* Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Tanto las enzimas PI3K de Clase Ia como la enzima de Clase Ib desempeñan importantes papeles en células del sistema inmune (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) y, por lo tanto, son objetivos terapéuticos para indicaciones inflamatorias y alérgicas. Informes recientes demuestran que los ratones con deficiencia de PI3Kγ y PI3Kδ son viables pero tienen respuestas inflamatorias y alérgicas atenuadas (Ali *et al.,* Nature, 2004, 431(7011), 1007-11). La inhibición de la PI3K es útil también para tratar enfermedades cardiovasculares a través de efectos anti-inflamatorios o directamente mediante la afección de miocitos cardíacos (Prasad *et al.,* Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las enzimas PI3K de Clase I sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, además de cáncer.

Se han identificado varios compuestos que inhiben las PI3Ks y las quinasas relacionadas con la fosfatidilinositol (PI) quinasa (PI3KKs), entre los que se incluyen la wortmanina y el derivado de quercetina LY294002. Estos compuestos son inhibidores razonablemente específicos de las PI3Ks y PI3KKs con respecto a otras quinasas pero carecen de potencia y exhiben poca selectividad dentro de las familias PI3K.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar inhibidores de mTOR y/o PI3K más eficaces para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, inmunes o cardiovasculares.

Los derivados de morfolino pirimidina y los inhibidores de PI3K son conocidos en la técnica.

La Solicitud de Patente Internacional WO 2004/048365 describe compuestos que poseen actividad inhibitoria de la enzima PI3K y son útiles en el tratamiento de cáncer. Estos compuestos son pirimidinas arilamino- y heteroarilamino-sustituidas que difieren de los compuestos de la presente invención con respecto a sus sustituyentes arilamino- y heteroarilamino. El documento WO 2004/048365 no describe compuestos con los sustituyentes $-XR^1$ de la presente invención. Los inhibidores de la actividad de la PI3K útiles en el tratamiento de cáncer también se describen en la Solicitud de Patente Europea 1 277 738, que menciona compuestos heteroarilo bicíclicos 4-morfolino-substituidos tales

como quinazolina y derivados de pirido[3,2-d]pirimidina y compuestos heteroarilo tricíclicos 4-morfolino-substituidos pero no derivados de pirimidina monocíclicos.

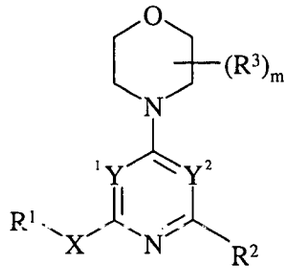
Los documentos WO2007/080382, WO2008/023180 y WO2008/023159 describen compuestos que poseen actividad inhibitoria de la enzima PI3K y/o mTOR y son útiles en el tratamiento de cáncer. Los documentos WO2007/080382, WO2008/023180 y WO2008/023159 no describen compuestos que comprendan un sustituyente de tiourea.

Se han registrado varios compuestos, tales como 4-morfolin-4-il-6-(fenilsulfonilmetil)-2-piridin-4-il-pirimidina y 4-{6-[(fenilsulfonil)metil]-2-piridin-2-ilpirimidin-4-il)morfolina, en la base de datos Chemical Abstracts pero no se ha indicado ninguna utilidad y no se sugiere que estos compuestos presenten actividad inhibitoria de la mTOR y/o PI3K o propiedades terapéuticas útiles.

De manera sorprendente, hemos encontrado que ciertos derivados de morfolino pirimidina, incluidos algunos compuestos conocidos previamente, poseen propiedades terapéuticas útiles. Sin querer quedar ligados a ninguna teoría en particular, se cree que la utilidad terapéutica de los derivados deriva de su actividad inhibitoria contra la mTOR quinasa y/o una o más de las enzimas PI3K (tal como la enzima Clase Ia y/o la enzima Clase Ib). Dado que las vías de señalización mediadas por las familias PI3K/mTOR desempeñan un papel central en distintos procesos celulares, incluida la proliferación y la supervivencia, y debido a que la desregulación de estas vías es un factor causante de una amplia gama de cánceres y otras enfermedades humanas, se espera que los derivados sean terapéuticamente útiles. En particular, se espera que los derivados tengan propiedades anti-proliferativas y/o apoptóticas, lo que significa que serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tal como cáncer. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que surge en distintas enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunológicas o enfermedades cardiovasculares.

En general, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibitoria contra la mTOR quinasa pero el compuesto también puede poseer potente actividad inhibitoria contra una o más de las enzimas PI3K (tal como la enzima Clase Ia y/o la enzima Clase Ib).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R**^{1} y **R**^{4} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido

por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC$_{1-6}$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC$_{1-6}$;

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^{11}, **R^{12}**, **R^{17}** y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

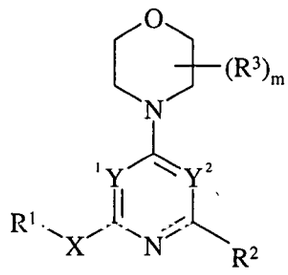
R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$

$_6$alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo

para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^1Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de **^1Y** e **Y^2** sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$,

$-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

o **X-R^1** es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC_{1-6};

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC_{1-6};

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6},

hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^{11}, **R^{12}**, **R^{17}** y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

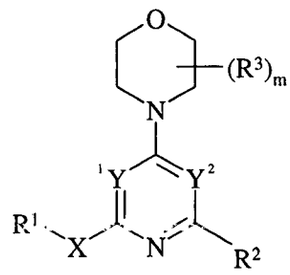
R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino,

alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo,

para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

o **X-R**^{1} es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO_2R^{13}, -COR^{13}, -CO_2R^{13}, -$CONR^{13}R^{14}$, -$NR^{13}R^{14}$, -$NR^{13}COR^{14}$, -$NR^{13}CO_2R^{14}$ y -$NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC_{1-6};

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC_{1-6};

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

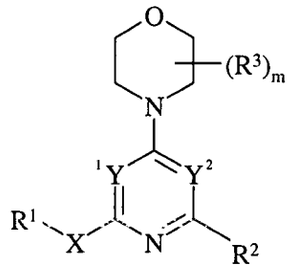
R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6},

alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^{1} es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^{2} es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^{3}, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^{4} y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R**^{1} y **R**^{4} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^{6} y **R**^{7} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC_{1-6};

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC_{1-6};

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

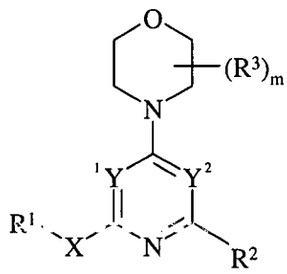
R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi,

alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo

en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de **^{1}Y** e **Y^2** sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR^4 = CR^5-, -CR^4 = CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5 = CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5-, -S(O)$_2$NR^4- y –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, alqueniloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, -R^9, -OR^9, -SR^9, -SOR^9, -SO$_2$R^9, -COR^9, -CO$_2$R^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10}, –NR^{9}COR^{10}, -NR^{9}CO$_2$R^{10}, -NR^{9}CONR^{10}R^{15}, -NR^{9}COCONR^{10}R^{15} y –NR^{9}SO$_2$R^{10};

o **X-R^1** es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o alquiloC$_{1-6}$;

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC$_{1-6}$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC$_{1-6}$;

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

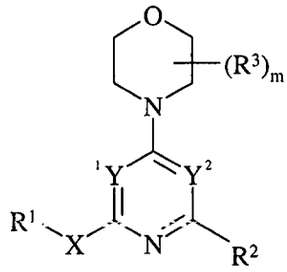
R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo

en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

o **X-R**^{1} es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-R^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R**^{1} y **R**^{4} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido

por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC$_{1-6}$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC$_{1-6}$;

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

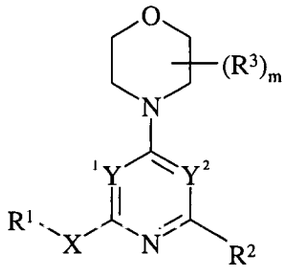
R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-}$

$_6$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo

en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de **^{1}Y** e **Y^2** sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR^4 = CR^5-, -CR^4 = CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5 = CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-,

$-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC_{1-6};

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC_{1-6};

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6},

hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

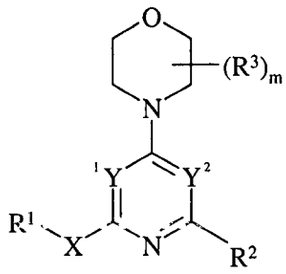
R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino,

alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $NR^9SO_2R^{10}$;

o **X-R**^{1} es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -R^{13}, SOR^{13}, -SO_2R^{13}, -COR^{13}, -CO_2R^{13}, -$CONR^{13}R^{14}$, -$NR^{13}R^{14}$, –$NR^{13}COR^{14}$, -$NR^{13}CO2R^{14}$ y –$NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC_{1-6};

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC_{1-6};

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

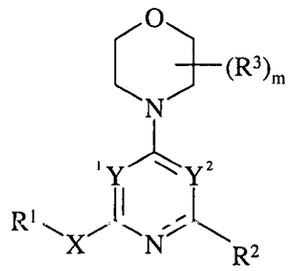
R^{11}, **R^{12}**, **R^{17}** y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6},

alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}**, **R^{16}** y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo..

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{2-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $NR^9SO_2R^{10}$;

o **X-R**^{1} es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o **R**^{1} y **R**^{4} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^6 y **R**^{7} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC_{1-6};

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC_{1-6};

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y **R^{19}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}

$_{6}$, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Los solvatos y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Por ejemplo, un solvato adecuado de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato o un tri-hidrato o una cantidad alternativa de los mismos.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) según se describen en la presente, así como sales de los mismos. Las sales para su uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido de compuestos de fórmula (I) según se describen en la presente que son lo suficientemente básicas para formar dichas sales. Dichas sales de adición de ácido incluyen, a modo no taxativo, sales de fumarato, metanosulfonato, clorhidrato, bromhidrato, citrato y maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. Además, cuando los compuestos de fórmula (I) son lo suficientemente ácidos, las sales son sales básicas y ejemplos de las mismas incluyen, a modo no taxativo, una sal de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio, o una sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina, o aminoácidos tales como lisina.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden proporcionarse como ésteres hidrolizables *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol base. Dichos ésteres pueden identificarse mediante la administración, por ejemplo, por vía intravenosa a

un animal de prueba, del compuesto en estudio y posteriormente del examen del fluido corporal del animal de prueba.

Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi se incluyen ésteres de alcoxiC_{1-6}metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoilC_{1-6}oximetilo, por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ftalidilo, ésteres de cicloalcoxiC_{3-8}carboniloxiC_{1-6}alquilo, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y ésteres de alcoxiC_{1-6}carboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo; y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables para hidroxi se incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se desintegran para proporcionar el o los grupos hidroxi base. Ejemplos de ésteres de α-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* incluyen alcanoiloC_{1-10}, por ejemplo formilo, acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo sustituido y fenilacetilo; alcoxiC_{1-10}carbonilo (para proporcionar ésteres de alquil carbonato), por ejemplo etoxicarbonilo; di-alquilC_{1-4}carbamoilo y *N*-(di-alquilC_{1-4}aminoetil)-*N*-alquilC_{1-4}carbamoilo (para proporcionar carbamatos); di-alquilC_{1-4}aminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes del anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquilC_{1-4}aminometilo y di-(alquilC_{1-4})aminometilo, y morfolino o piperazino unidos desde un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo de enlace metileno a la posición 3 o 4 del anillo de benzoilo. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* incluyen, por ejemplo, R^AC(O)OalquilC_{1-6}-CO-, en donde R^A es, por ejemplo, benciloxi-alquiloC_{1-4}, o fenilo. Sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en dichos ésteres incluyen, por ejemplo, 4-piperazinoC_{1-4}-alquiloC_{1-4}, piperazino-alquiloC_{1-4} y morfolino-alquiloC_{1-4}.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de un profármaco que se desintegra en el cuerpo humano o animal para proporcionar un compuesto de la fórmula (I). En la técnica se conocen distintas formas de profármacos. Se remite al lector a las siguientes publicaciones para ver más ejemplos:
a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y

e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

En esta memoria descriptiva, el término genérico "alquiloC_{p-q}" incluye grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente (es decir, n-propilo e isopropilo) y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "terc-butilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente.

El sufijo C_{p-q} en alquiloC_{p-q} y otros términos (en donde p y q son números enteros) indica el rango de átomos de carbono que se encuentran presentes en el grupo. Por ejemplo, alquilo C_{1-4} incluye alquiloC_1 (metilo), alquiloC_2 (etilo), alquiloC_3 (propilo como n-propilo e isopropilo) y alquiloC_4 (n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo).

El término alcoxiC_{p-q} comprende grupos -O-alquiloC_{p-q}.

El término alcanoiloC_{p-q} comprende grupos -C(O)alquilo.

El término halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Carbociclilo" es un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos en el anillo, en donde un grupo CH_2 en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O. "Carbociclilo" incluye "arilo", "cicloalquiloC_{p-q}" y "cicloalqueniloC_{p-q}".

"Arilo" es un sistema anular carbociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático.

"CicloalqueniloC_{p-q}" es un sistema anular carbociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico insaturado o parcialmente saturado que contiene al menos 1 enlace C=C y en donde un grupo CH_2 en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

"CicloalquiloC_{p-q}" es un sistema anular carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado y en donde un grupo CH_2 en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

"Heterociclilo" es un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos en el anillo de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar

dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH_2 en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O. "Heterociclilo" incluye "heteroarilo", "cicloheteroalquilo" y "cicloheteroalquenilo".

"Heteroarilo" es un heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que en particular contiene 5 a 10 átomos en el anillo, de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un nitrógeno o azufre del anillo puede oxidarse.

"Cicloheteroalquenilo" es un sistema anular heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico insaturado o parcialmente saturado, que en particular contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH_2 en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

"Cicloheteroalquilo" es un sistema anular heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, que en particular contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH_2 en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

Esta memoria descriptiva puede emplear términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. A menos que se describa de otra forma, dichos términos deben interpretarse según su acepción corriente en la técnica. Por ejemplo, carbociclilalquiloC_{p-q} comprende alquiloC_{p-q} sustituido por carbociclilo, heterociclilalquiloC_{p-q} comprende alquiloC_{p-q} sustituido por heterociclilo y bis(alquilC_{p-q})amino comprende amino sustituido por 2 grupos alquiloC_{p-q} que pueden ser iguales o diferentes.

HaloalquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes halo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen halo, tal como haloalcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes halo.

HidroxialquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes hidroxilo y particularmente por 1, 2 o 3 sustituyentes hidroxi. De manera

similar, otros términos genéricos que contienen hidroxi, tal como hidroxialcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más, y particularmente 1, 2 o 3, sustituyentes hidroxi.

AlcoxiC_{p-q}alquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes alcoxiC_{p-q} y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxiC_{p-q}. De manera similar, otros términos genéricos que contienen alcoxiC_{p-q}, tales como alcoxiC_{p-q}alcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes alcoxiC_{p-q} y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxiC_{p-q}.

En los casos en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de "1 o 2", de "1, 2 o 3" o de "1, 2, 3 o 4" grupos o sustituyentes, debe entenderse que esta definición incluye a todos los sustituyentes que se seleccionan de uno de los grupos especificados, es decir, todos los sustituyentes son iguales, o los sustituyentes se seleccionan de dos o más de los grupos especificados, es decir, los sustituyentes no son iguales.

Los compuestos de la presente invención se nombraron con la ayuda del programa informático ACD/Name, versión 8.0.

"Enfermedad proliferativa" incluye enfermedades malignas tales como cáncer, así como también enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias, obstructivas de las vías respiratorias, inmunológicas o cardiovasculares.

Valores adecuados para cualquier grupo R o cualquier parte o sustituyente de dichos grupos incluyen:

para alquiloC_{1-4}:	metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y *terc*-butilo;
para alquiloC_{1-6}:	alquiloC_{1-4}, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;
para cicloalquiloC_{3-6}:	ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
para cicloalquilC_{3-6}alquiloC_{1-4}:	ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo;
para arilo:	fenilo y naftilo;
para arilalquiloC_{1-4}:	bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo;
para carbocililo:	arilo, ciclohexenilo y cicloalquiloC_{3-6};
para halo:	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para alcoxiC_{1-4}:	metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;
para alcoxiC_{1-6}:	alcoxiC_{1-4}, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi;
para alcanoiloC_{1-6}:	acetilo, propanoilo y 2-metilpropanoilo;
para heteroarilo:	piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinnolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiazolilo, triazolilo,

	oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo y benzotienilo;
para heteroarilalquiloC_{1-4}:	pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, theiniletilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinilbutilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, quinolinilpropilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmetilo;
para heterociclilo:	heteroarilo, pirrolidinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, dihidro-2H-piranilo y tetrahidrofuranilo.

Cabe señalar que los ejemplos proporcionados para los términos utilizados en la memoria descriptiva no son taxativos.

A continuación se muestran valores particulares de m, X, ^{1}Y e Y^2, X, R^1, X-R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{18} y R^{19}. Dichos valores pueden utilizarse individualmente o combinados cuando corresponda con relación a cualquier aspecto de la invención, o parte de los mismos, y cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente.

m

En un aspecto de la invención m es 0, 1, 2 o 3.

En otro aspecto m es 0, 1 o 2.

En un aspecto adicional m es 0 o 1.

En otro aspecto m es 0 de forma tal que R^3 está ausente.

En otro aspecto m es 1 y R^3 es metilo.

^{1}Y e Y^2

En un aspecto de la invención ^{1}Y es N e Y^2 es CR^8.

En otro aspecto ^{1}Y es N e Y^2 es CH.

En otro aspecto ^{1}Y es CR^8 e Y^2 es N.

En un aspecto adicional ^{1}Y es CH o CF e Y^2 es N.

En otro aspecto adicional ^{1}Y es CH e Y^2 es N.

X

En un aspecto de la invención X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$.

En otro aspecto **X** es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ y $-S(O)_2CR^6R^7-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ y $-S(O)_2CR^6R^7-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NR^4-$, y $-NR^4C(O)-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$ y $-S(O)_2CH_2-$.

En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ y $-N(CH_3)C(O)-$.

En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ y $-N(CH_3)C(O)-$.

En otro aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ y $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-SCH_2-$ o $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$ o $-SC(CH_3)_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$ o $-S(O)C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ o $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

R^1

En un aspecto de la invención R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-4}, cicloalquiloC_{3-10}, arilo, cicloalquilC_{3-10}alquiloC_{1-4}, arilalquiloC_{1-4}, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquiloC_{1-4}, heteroarilalquiloC_{1-4}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$.

En otro aspecto, R^1 es un grupo que se selecciona de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$.

En un aspecto adicional, R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ y $-CONHCH_3$.

En otro aspecto R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, -, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

En otro aspecto R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, $-CH_2CH_2OH$ y fenilo.

En otro aspecto R^1 es un grupo que se selecciona de metilo y fenilo.

En otro aspecto R^1 es metilo.

En otro aspecto R^1 es $-CH_2CH_2OH$.

En otro aspecto R^1 es fenilo.

X-R^1

En una realización X-R^1 es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2OH$.

En una realización X-R^1 es $-CH_2OH$.

En una realización X-R^1 es $-C(CH_3)_2OH$.

R^2

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de carbociclilo o heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de carbociclilo o heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de carbociclilo o heterociclilo y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNHR^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de heterociclilo o carbociclilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de heterociclilo o carbociclilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de heterociclilo o carbociclilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNHR^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona de un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNHR^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En otro aspecto R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En otro aspecto R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En otro aspecto R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNHR^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$.

En otro aspecto R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que

se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -$CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$.

En otro aspecto R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -$CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$.

En otro aspecto R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y dicho grupo está sustituido por $-NHCSNHR^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -$CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$.

En otro aspecto R^2 es fenilo o piridilo sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$.

En otro aspecto R^2 es fenilo o piridilo sustituido por $-NHCSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$.

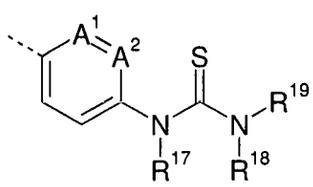
En otro aspecto R^2 es fenilo o piridilo sustituido por $-NHCSNHR^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -$CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$.

En otro aspecto R^2 es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido por -$NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$.

En otro aspecto R^2 es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido por -$NHCSNR^{18}R^{19}$.

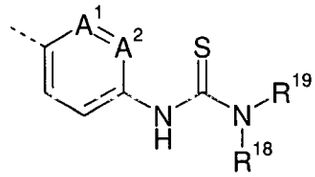
En otro aspecto R^2 es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido por $-NHCSNHR^{19}$.

En otro aspecto R^2 es



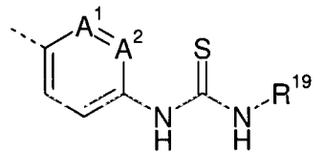
en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH.

En otro aspecto R^2 es



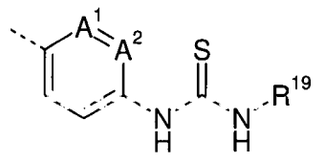
en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH.

En otro aspecto R^2 es



en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH.

En otro aspecto R^2 es



en donde A^1 y A^2 son CH.

R^4

En un aspecto de la invención R^4 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^4 es hidrógeno.

R^4 y R^1

En otro aspecto de la invención, cuando **X** es $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$ o $-NR^4S(O)_2-$, **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6},

(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En otro aspecto de la invención, cuando **X** es -NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5- o –NR^{4}S(O)$_2$-, **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En otro aspecto de la invención, cuando **X** es -NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5- o –NR^{4}S(O)$_2$-, **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

R^5

En un aspecto de la invención R^5 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^5 es hidrógeno.

En otro aspecto R^5 es metilo.

R^6

En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^6 es hidrógeno.

En otro aspecto R^6 es metilo.

R^7

En un aspecto de la invención R^7 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^7 es hidrógeno.

En otro aspecto R^7 es metilo.

R^8

En un aspecto de la invención R^8 es hidrógeno o halo.

En otro aspecto R^8 es hidrógeno o fluoro.

En un aspecto adicional R^8 es hidrógeno.

R^9

En un aspecto de la invención R^9 es hidrógeno o alquiloC_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxiC_{1-4}, amino, alquilC_{1-4}amino y bis(alquilC_{1-4})amino.

En otro aspecto R^9 es hidrógeno o alquiloC_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo sustituyentes.

En un aspecto adicional R^9 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

R^{10}

En un aspecto de la invención R^{10} es hidrógeno.

R^{11}

En un aspecto de la invención R^{11} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-4}, arilo y cicloheteroalquilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos que se seleccionan de halo, hidroxi y ciano.

En otro aspecto R^{11} es hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido por hidroxi o ciano, fenilo o pirrolidinilo.

En otro aspecto R^{11} es hidrógeno o metilo.

R^{12}

En un aspecto de la invención R^{12} es hidrógeno o metilo.

R^{17}

En un aspecto de la invención R^{17} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-4}, arilo y cicloheteroalquilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos que se seleccionan de halo, hidroxi y ciano.

En otro aspecto R^{17} es hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido por hidroxi o ciano, fenilo o pirrolidinilo.

En otro aspecto R^{17} es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^{17} es hidrógeno.

R^{18}

En un aspecto de la invención R^{18} es hidrógeno o metilo.

En un aspecto de la invención R^{18} es hidrógeno

R^{19}

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, arilo, heteroarilo, arilalquiloC$_{1-6}$ y heteroarilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, cicloalquiloC$_{3-6}$, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo, fenilalquiloC$_{1-6}$, naftilalquiloC$_{1-6}$, pirrolilalquiloC$_{1-6}$, imidazolilalquiloC$_{1-6}$, isoxazolilalquiloC$_{1-6}$, pirazolilalquiloC$_{1-6}$, furanilalquiloC$_{1-6}$, tienilalquiloC$_{1-6}$, piridinilalquiloC$_{1-6}$, pirimidinilalquiloC$_{1-6}$, piridazinilalquiloC$_{1-6}$, azaindolilalquiloC$_{1-6}$, indolilalquiloC$_{1-6}$, quinolinilalquiloC$_{1-6}$, benzimidazolilalquiloC$_{1-6}$, benzofuranilalquiloC$_{1-6}$, dibenzofuranilalquiloC$_{1-6}$, benzotienilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$(ciclopropil), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, fenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$(imidazol-2-il), $-CH_2$(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, $-CH_2$(1-metilpirazol-4-il), 1-metilpirazol-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$(ciclopropil), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$(imidazol-2-il), $-CH_2$(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, $-CH_2$(1-metilpirazol-4-il), 1-metilpirazol-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2OH$, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y fenilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de etilo, ciclopropilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y fenilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es $-CH_2CH_2OH$.

R^{18} y R^{19}

En un aspecto de la invención, R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

En un aspecto de la invención, R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman a morfolina anillo.

En un aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 0, 1 o 2;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^{1} es un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo, carbociclilalquiloC_{1-6}, heterociclilo y heterociclilalquiloC_{1-6}, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$;

o **X-R**^{1} es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2OH$;

R^{2} se selecciona de arilo y heteroarilo y dicho grupo está sustituido por $-NR^{17}CSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$;

cada R^{3}, cuando está presente, es metilo;

R^{4} y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o, cuando **X** es $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$ o $-NR^4S(O)_2-$, **R**^{1} y **R**^{4} junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7

miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo; **R^6** y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC$_{1-6}$;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC$_{1-6}$;

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino y bis(alquilC$_{1-6}$)amino;

R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino y bis(alquilC$_{1-6}$)amino; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, cicloaquiloC$_{3-6}$, arilo, heteroarilo, arilalquiloC$_{1-6}$ y heteroarilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se

reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 0, 1 o 2;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de **^{1}Y** e **Y^2** sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -NR^{4}CH$_2$-, -OCH$_2$-, -OCH(CH$_3$)-, -OC(CH$_3$)$_2$-, -SCH$_2$-, -SCH(CH$_3$)-, -SC(CH$_3$)$_2$-, -S(O)CH$_2$-, -S(O)CH(CH$_3$)-, -S(O)C(CH$_3$)$_2$-, -S(O)$_2$CH$_2$-, -S(O)$_2$CH(CH$_3$)-, -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-, -C(O)NR^4- y -NR^{4}C(O)-;

R^1 es un grupo que se selecciona de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, -OR^9, -COR^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10} y –NR^{9}COR^{10};

o **X-R^1** es –C(CH$_3$)$_2$OH o –CH$_2$OH;

R^2 se selecciona de heteroarilo y arilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por –NHCSNR^{18}R^{19} y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12} y –NR^{11}COR^{12};

cada R^3, cuando está presente, es metilo;

R^4 es hidrógeno o alquiloC$_{1-6}$;

o, cuando **X** es -NR^{4}CH$_2$- o -NR^{4}C(O)-, **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del

anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC$_{1-6}$;

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino y bis(alquilC$_{1-6}$)amino;

R^{11}, R^{12} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino y bis(alquilC$_{1-6}$)amino; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, cicloaquiloC$_{3-6}$, arilo, heteroarilo, arilalquiloC$_{1-6}$ y heteroarilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos

sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 0 o 1;

^{1}Y es CH e **Y^2** es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -S(O)$_2$CH$_2$-, -S(O)$_2$CH(CH$_3$)- y -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-;

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOCH$_3$, -CONH$_2$ y –CONHCH$_3$;

o –XR^1 es –C(CH$_3$)$_2$OH o –CH$_2$OH;

R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y dicho grupo está sustituido por –NHCSNHR^{19} y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12} y –NR^{11}COR^{12};

R^3, cuando está presente, es metilo;

R^{11}, R^{12} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino y bis(alquilC$_{1-6}$)amino; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, cicloaquiloC$_{3-6}$, arilo, heteroarilo, arilalquiloC$_{1-6}$ y heteroarilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente

sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -S(O)$_2$CH$_2$-, -S(O)$_2$CH(CH$_3$)- y -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-;

^{1}**Y** es CH e **Y**^{2} es N.

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOCH$_3$, -CONH$_2$ y –CONHCH$_3$;

R^2 es fenilo o piridilo sustituido por –NHCSNHR^{19} y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -CONH$_2$, –CONHCH$_3$ y -CON(CH$_3$)$_2$;

R^3 es metilo; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo,

bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

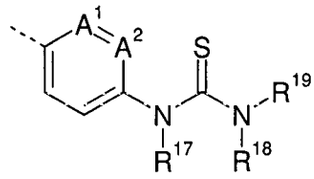
m es 1;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

^{1}Y es CH e **Y^2** es N.

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, -, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

R^2 es



en donde **A^1** y **A^2** se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 es CH;

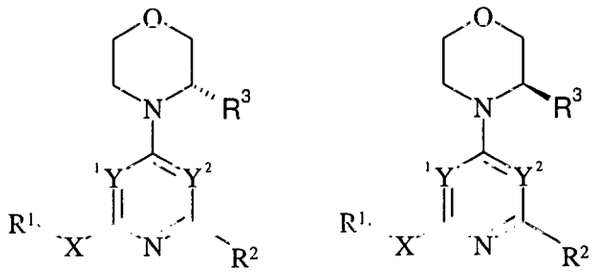
R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es hidrógeno;

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$(ciclopropil), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$(imidazol-2-il), $-CH_2$(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, $-CH_2$(1-metilpirazol-4-il), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, **R^3** es metilo.

En un aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia) (Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de **^{1}Y** e **Y^2** sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)-, -S(O)$_2$NR^4- y –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, -OR^9, -COR^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10} y -NR^{9}COR^{10};

o **X-R^1** es –C(CH$_3$)$_2$OH o –CH$_2$OH;

R^2 se selecciona de arilo y heteroarilo y dicho grupo está sustituido por –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12} y –NR^{11}COR^{12};

R^3 es metilo;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C$_{1-6}$alquilo

o, cuando **X** es -NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)- o –NR^{4}S(O)$_2$-, **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$,

alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC_{1-6};

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC_{1-6};

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino y bis(alquilC_{1-6})amino;

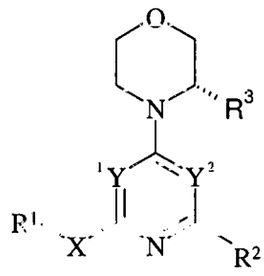
R^{11}, R^{12}, R^{17} y **R^{18}** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino y bis(alquilC_{1-6})amino; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, cicloaquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo, arilalquiloC_{1-6} y heteroarilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo;

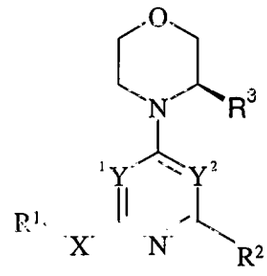
o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino,

sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de **^{1}Y** e **Y^2** sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -NR^4CH_2-, -OCH_2-, -$OCH(CH_3)$-, -$OC(CH_3)_2$-, -SCH_2-, -$SCH(CH_3)$-, -$SC(CH_3)_2$-, -$S(O)CH_2$-, -$S(O)CH(CH_3)$-, -$S(O)C(CH_3)_2$-, -$S(O)_2CH_2$-, -$S(O)_2CH(CH_3)$-, -$S(O)_2C(CH_3)_2$-, -$C(O)NR^4$- y -$NR^4C(O)$-;

R^1 es un grupo que se selecciona de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, -OR^9, -COR^9, -$CONR^9R^{10}$, -NR^9R^{10} y -NR^9COR^{10};

o **X-R^1** es –$C(CH_3)_2OH$ o –CH_2OH;

R^2 se selecciona de heteroarilo y arilo de 5 o 6 miembros y dicho grupo está sustituido por –$NHCSNR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -$CONR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}R^{12}$ y -$NR^{11}COR^{12}$;

R^3 es metilo;

R^4 es hidrógeno o alquiloC_{1-6};

o, cuando **X** es -NR^4CH_2- o -$NR^4C(O)$-, $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^4}$ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

$\mathbf{R^8}$ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC$_{1-6}$;

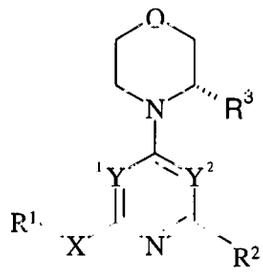
$\mathbf{R^9}$ y $\mathbf{R^{10}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino y bis(alquilC$_{1-6}$)amino;

$\mathbf{R^{11}}$, $\mathbf{R^{12}}$ y $\mathbf{R^{18}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino y bis(alquilC$_{1-6}$)amino; y

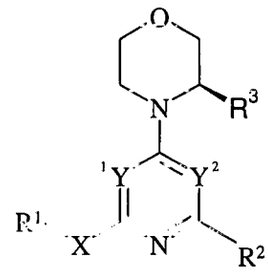
$\mathbf{R^{19}}$ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, cicloaquiloC$_{3-6}$, arilo, heteroarilo, arilalquiloC$_{1-6}$ y heteroarilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o $\mathbf{R^{18}}$ y $\mathbf{R^{19}}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib),



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

$^{1}\mathbf{Y}$ es CH e $\mathbf{Y^{2}}$ es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -S(O)$_2$CH$_2$-, -S(O)$_2$CH(CH$_3$)- y -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-;

$\mathbf{R^{1}}$ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOCH$_3$, -CONH$_2$ y –CONHCH$_3$;

o $\mathbf{-XR^{1}}$ es –C(CH$_3$)$_2$OH o –CH$_2$OH;

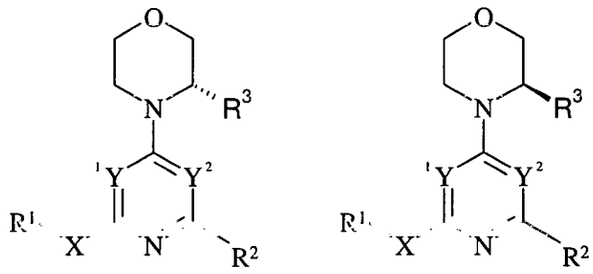
$\mathbf{R^{2}}$ se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo y dicho grupo está sustituido por –NHCSNHR^{19} y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12} y –NR^{11}COR^{12};

R^3 es metilo;

R^{11}, R^{12} y R^{18} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino y bis(alquilC_{1-6})amino; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC_{1-6}, cicloaquiloC_{3-6}, arilo, heteroarilo, arilalquiloC_{1-6} y heteroarilalquiloC_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia) (Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -$S(O)_2CH_2$-, -$S(O)_2CH(CH_3)$- y -$S(O)_2C(CH_3)_2$-;

^{1}**Y** es CH e Y^2 es N.

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino,

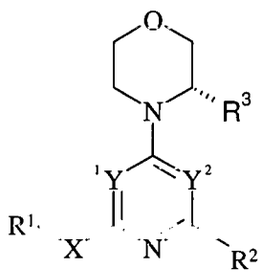
halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -$NHCOCH_3$, -$CONH_2$ y –$CONHCH_3$;

R^2 es fenilo o piridilo sustituido por –$NHCSNHR^{19}$ y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -$CONH_2$, –$CONHCH_3$ y -$CON(CH_3)_2$;

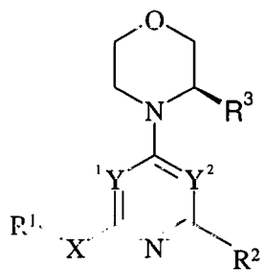
R^3 es metilo; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

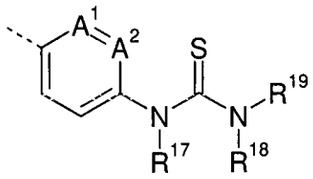
X es un grupo enlazante que se selecciona de -$S(O)_2CH_2$-, -$S(O)_2CH(CH_3)$- y -$S(O)_2C(CH_3)_2$-;

^1Y es CH e **Y^2** es N;

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2NC(O)CH_3$, -CH_2CONH_2, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo,

piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

R^2 es



en donde **A^1** y **A^2** se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 es CH;

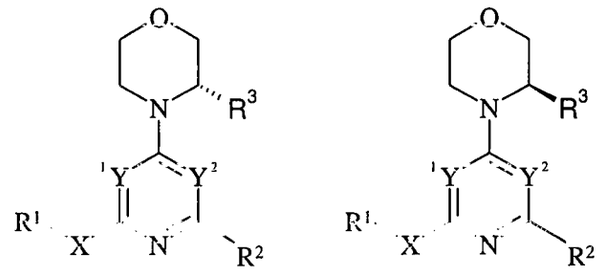
R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es hidrógeno; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH_2(ciclopropil), -$CH_2CH_2NMe_2$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH_2(imidazol-2-il), -CH_2(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, -CH_2(1-metilpirazol-4-il), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, **R^3** es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia) (Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

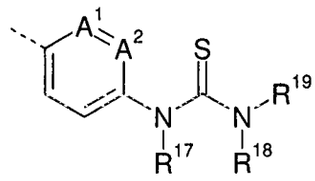
^1Y es CH e **Y^2** es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; y

$\mathbf{R^1}$ es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; o

$\mathbf{-XR^1}$ es $C(CH_3)_2OH$;

$\mathbf{R^2}$ es



en donde $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 es CH;

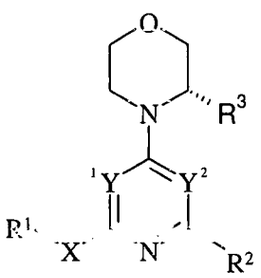
$\mathbf{R^{17}}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^{18}}$ es hidrógeno; y

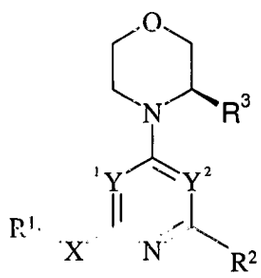
$\mathbf{R^{19}}$ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$(ciclopropil), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$(imidazol-2-il), $-CH_2$(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, $-CH_2$(1-metilpirazol-4-il), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, $\mathbf{R^3}$ es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

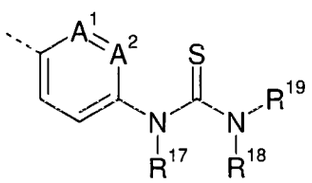
^{1}**Y** es CH e **Y^2** es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; y

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; o

–XR^1 es $C(CH_3)_2OH$;

R^2 es



en donde **A^1** y **A^2** son CH;

R^{17} es hidrógeno;

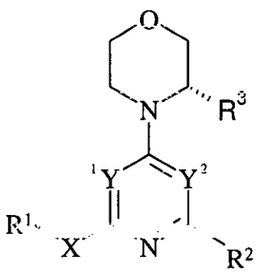
R^{18} es hidrógeno; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$(ciclopropil), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$(imidazol-2-il), $-CH_2$(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-

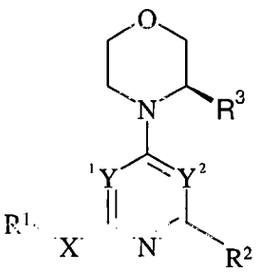
metilpirazol-4-ilo, -CH_2(1-metilpirazol-4-il), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, $\mathbf{R^3}$ es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

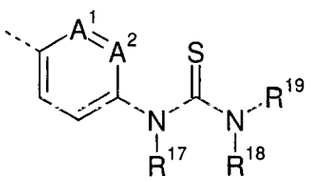
^{1}**Y** es CH e Y^2 es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -$S(O)_2CH_2$-, -$S(O)_2CH(CH_3)$- y -$S(O)_2C(CH_3)_2$-; y

$\mathbf{R^1}$ es un grupo que se selecciona de metilo, -CH_2CH_2OH y fenilo; o

–XR^1 es $C(CH_3)_2OH$;

$\mathbf{R^2}$ es



en donde $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 es CH;

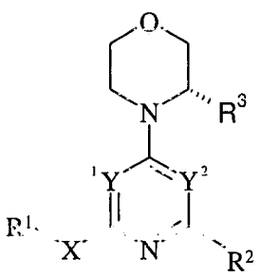
$\mathbf{R^{17}}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^{18}}$ es hidrógeno; y

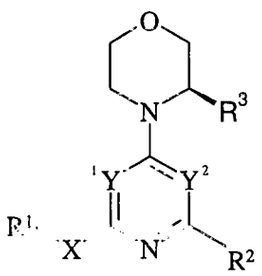
$\mathbf{R^{19}}$ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, ciclopropilo, -$CH_2CH_2NMe_2$, -CH_2CH_2OH, fenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo;

y, $\mathbf{R^3}$ es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

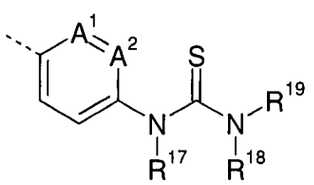
^{1}**Y** es CH e **Y^2** es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; y

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, $-CH_2CH_2OH$ y fenilo; o

–XR^1 es $C(CH_3)_2OH$;

R^2 es



en donde **A^1** y **A^2** son CH;

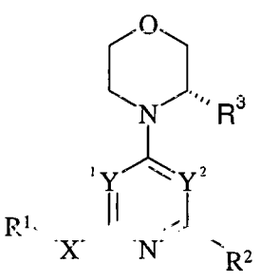
R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es hidrógeno; y

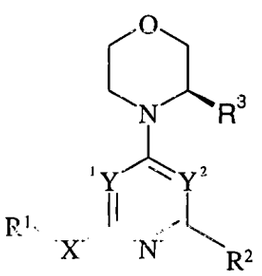
R^{19} es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2OH$, fenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo;

y, **R^3** es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



(Ia)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

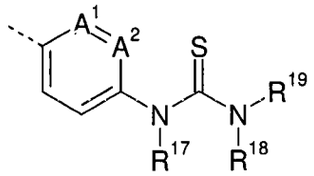
^{1}**Y** es CH e Y^{2} es N;

X es un grupo enlazante $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; y

$\mathbf{R^1}$ es un grupo que se selecciona de metilo y fenilo; o

$-\mathbf{XR^1}$ es $-C(CH_3)_2OH$;

$\mathbf{R^2}$ es



en donde $\mathbf{A^1}$ y $\mathbf{A^2}$ son CH;

$\mathbf{R^{17}}$ es hidrógeno;

$\mathbf{R^{18}}$ es hidrógeno; y

$\mathbf{R^{19}}$ es un $-CH_2CH_2OH$;

y, $\mathbf{R^3}$ es metilo.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto, o una combinación de compuestos, que se selecciona de cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto, o una combinación de compuestos, que se selecciona de

3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-tiourea,

3-(4-metoxifenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

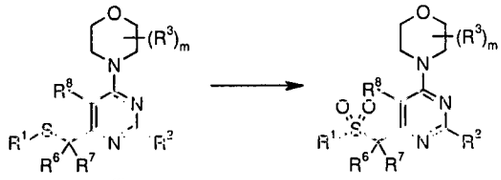
3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
1-[4-[4-[2-(Bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropiltiourea,
1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etiltiourea,
1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)tiourea,
3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
3-ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-etil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea y
3-etil-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

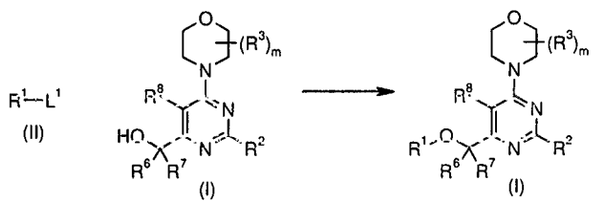
La invención también proporciona procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula (I), en donde X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, puede prepararse mediante la oxidación de un compuesto de la fórmula (I), en donde X = SCR^6R^7-, por ejemplo mediante la utilización de Oxone® a temperatura ambiente en un sistema de disolvente mezclados de agua y etanol



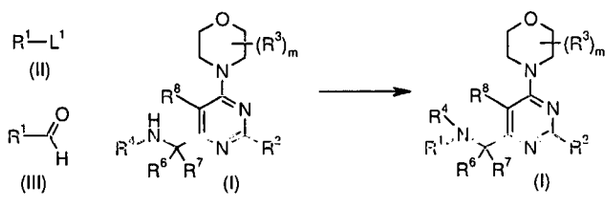
(I) (I)

Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = R^1OCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HOCR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (II), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



(II) (I) (I)

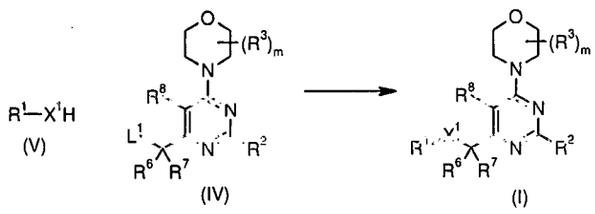
Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (II), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida; o mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un agente reductor adecuado tal como $NaCNBH_3$.



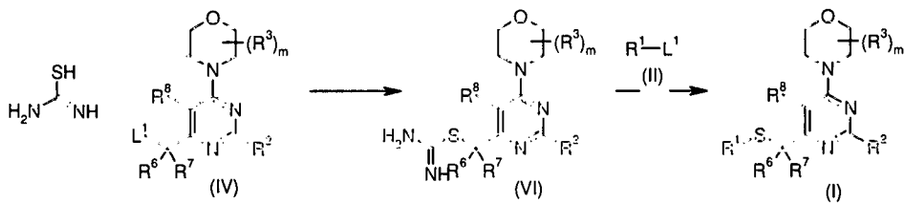
(II) (III) (I) (I)

Un compuesto de fórmula (I), en donde $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-R^4NCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con un

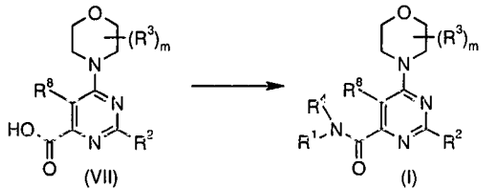
compuesto de fórmula (V) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



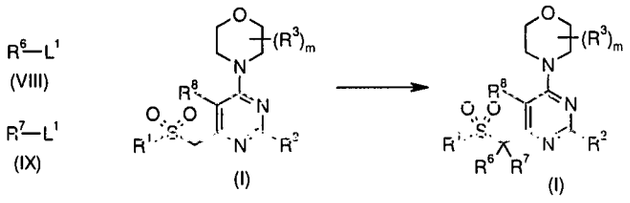
Un compuesto de fórmula (I), en donde X = -SCR^6R^7-, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con tiourea en un disolvente adecuado tal como etanol para generar un compuesto de fórmula (VI) que a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio y un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida.



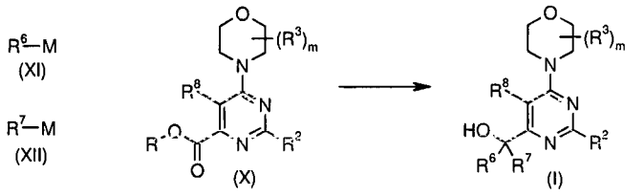
Un compuesto de fórmula (I), en donde X = -$R^4NC(O)$-, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una amina de fórmula R^1R^4NH siguiendo la activación adecuada del ácido carboxílico mediante métodos conocidos en la bibliografía tales como el uso de un agente de acoplamiento tal como HATU o la conversión en un cloruro de acilo.



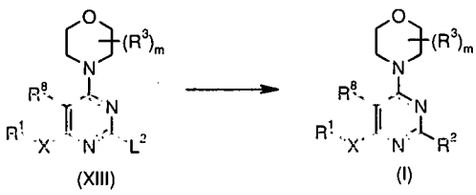
Un compuesto de fórmula (I), en donde X = -$S(O)_2CR^6R^7$-, puede prepararse mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (I), en donde X = -$S(O)_2CH_2$-, con un compuesto de fórmula (VIII) seguido por reacción con un compuesto de fórmula (IX), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HOCR^6R^7$-, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X), con reactivos organometálicos adecuados de fórmula (XI) y fórmula (XII) tal como el reactivo de Grignard en un disolvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes es posible utilizar técnicas conocidas en la bibliografía como la conversión de un compuesto de fórmula (X) en una amida de Weinreb y reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XI) y luego reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en una etapa subsiguiente.

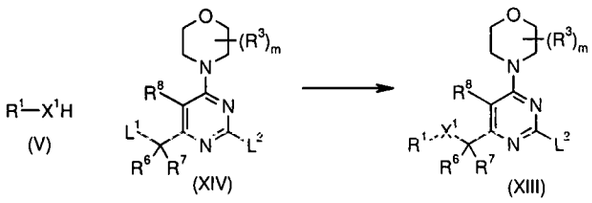


Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(O)_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

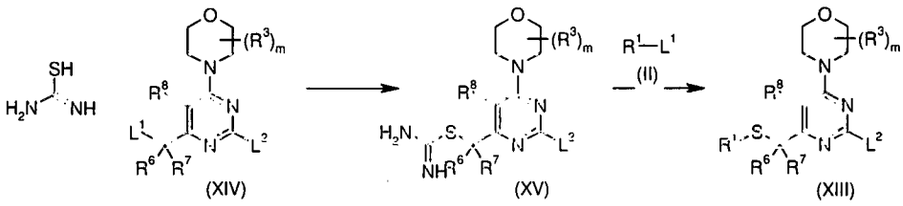


Se apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., enumeradas anteriormente o conocidas en al bibliografía.

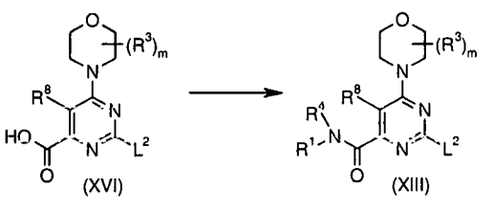
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde X^1 = $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-R^4NCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con un compuesto de fórmula (V) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



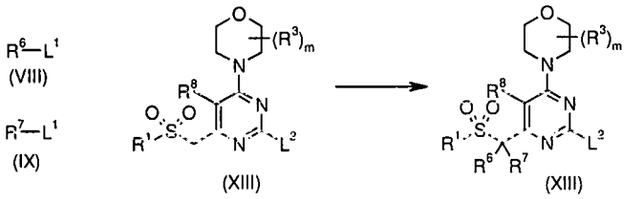
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde X = $-SCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con tiourea en un disolvente adecuado tal como etanol para generar un compuesto de fórmula (XV) que a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio y un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida.



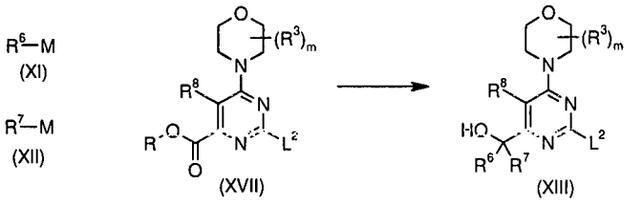
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde X = $-R^4NC(O)-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con una amina de fórmula R^1R^4NH siguiendo la activación adecuada del ácido carboxílico mediante métodos conocidos en la bibliografía tales como el uso de un agente de acoplamiento tal como HATU o la conversión en un cloruro de acilo.



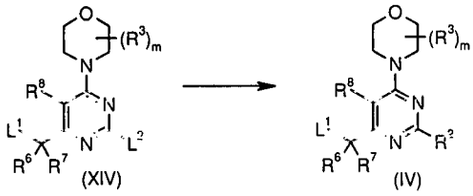
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (XIII), en donde X = $-S(O)_2CH_2-$, con un compuesto de fórmula (VIII) seguido por reacción con un compuesto de fórmula (IX), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



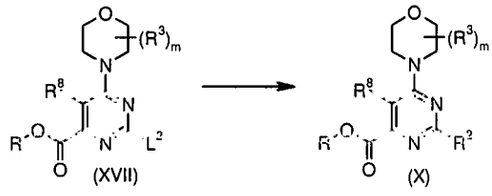
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $R^1X = HOCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII), con reactivos organometálicos adecuados de fórmula (XI) y fórmula (XII) tal como el reactivo de Grignard en un disolvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes es posible utilizar técnicas conocidas en la bibliografía como la conversión de un compuesto de fórmula (XVII) en una amida de Weinreb y reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XI) y luego reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en una etapa subsiguiente.



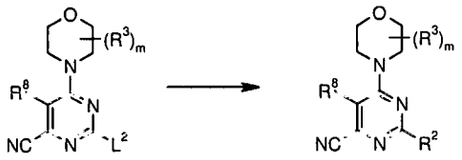
Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) y L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



Un compuesto de fórmula (X) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVII), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -$S(O)_2Me$ etc.) y R es un hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}, con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (X) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVII), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -$S(O)_2Me$ etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

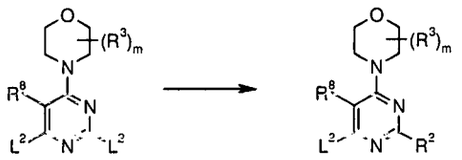


Un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -$S(O)_2Me$ etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -$S(O)_2Me$ etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



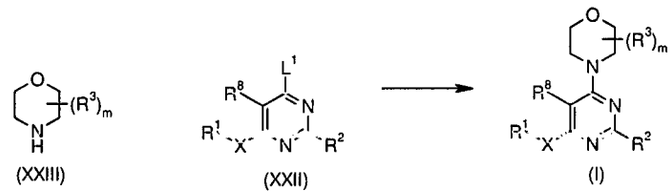
(XIX) (XVIII)

Un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXI), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -$S(O)_2Me$ etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXI), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -$S(O)_2Me$ etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



(XXI) (XX)

Un compuesto de fórmula (I), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



(XXIII) (XXII) (I)

Se apreciará que un compuesto de fórmula (XXII) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (XXII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., enumeradas anteriormente o conocidas en al bibliografía.

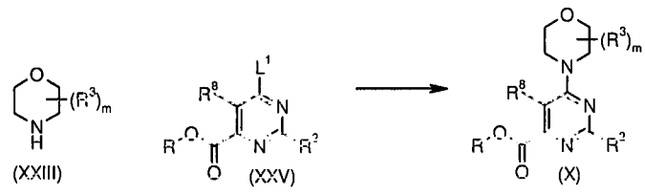
Un compuesto de fórmula (IV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula

(XXIV) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



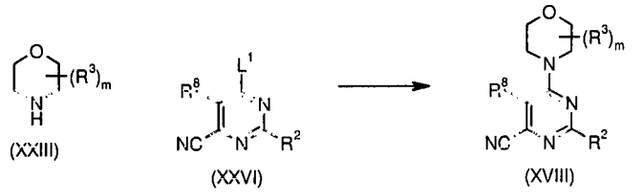
(XXIII) (XXIV) (IV)

Un compuesto de fórmula (X), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y R es un hidrógeno o a grupo alquilo C_{1-4}, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXV) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



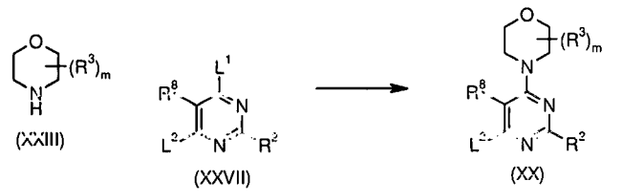
(XXIII) (XXV) (X)

Un compuesto de fórmula (XVIII), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



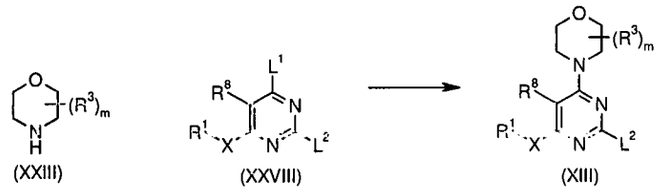
(XXIII) (XXVI) (XVIII)

Un compuesto de fórmula (XX), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



(XXIII) (XXVII) (XX)

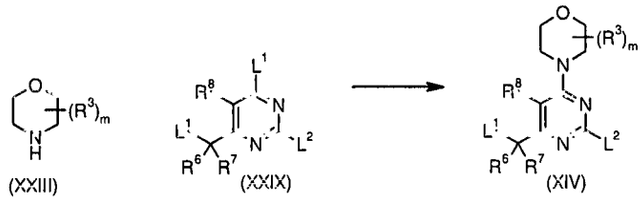
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVIII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



(XXIII) (XXVIII) (XIII)

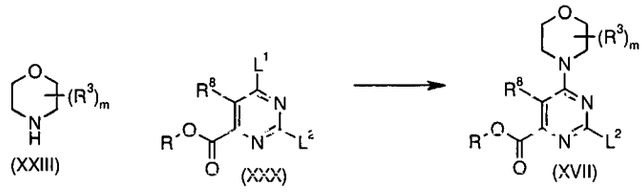
Se apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., enumeradas anteriormente o conocidas en al bibliografía.

Un compuesto de fórmula (XIV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



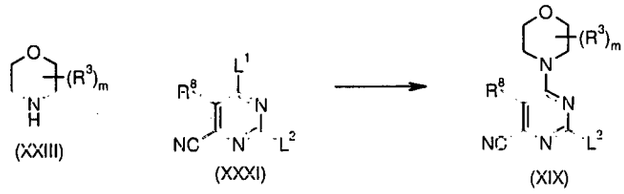
(XXIII) (XXIX) (XIV)

Un compuesto de fórmula (XVII), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) y R es un hidrógeno o a grupo alquilo C_{1-4}, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



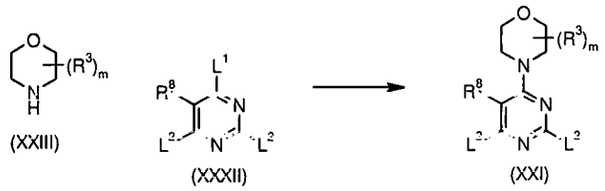
(XXIII) (XXX) (XVII)

Un compuesto de fórmula (XIX), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



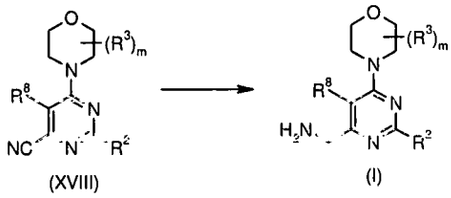
(XXIII) (XXXI) (XIX)

Un compuesto de fórmula (XXI), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXXII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



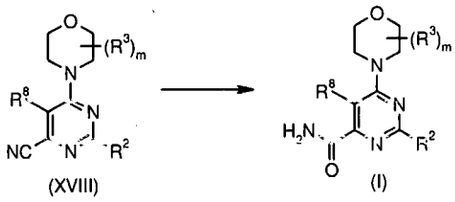
(XXIII) (XXXII) (XXI)

Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = H_2NCH_2$-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante una reducción tal como hidrogenación con gas hidrógeno y un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como etanol.



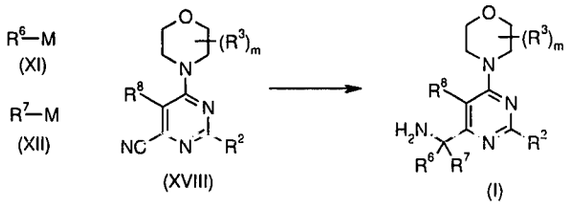
(XVIII) (I)

Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = H_2NC(O)$-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como una mezcla de agua etanol.



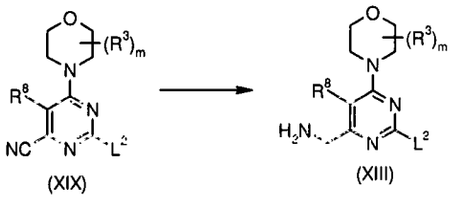
(XVIII) (I)

Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante reacción con reactivos organometálicos (XI) y (XII).



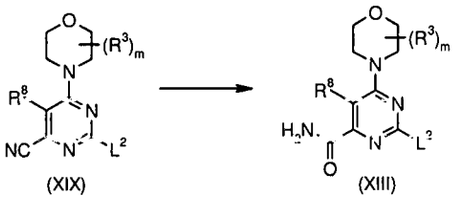
(XVIII) (I)

Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $R^1X = H_2NCH_2$-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante una reducción tal como hidrogenación con gas hidrógeno y un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como etanol.



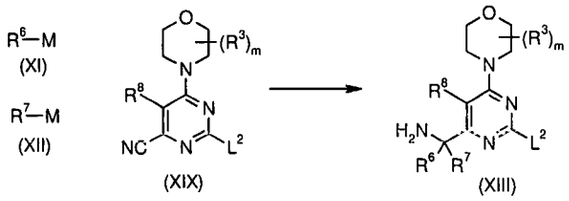
(XIX) (XIII)

Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $R^1X = H_2NC(O)$-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como una mezcla de agua etanol.



(XIX) (XIII)

Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante reacción con reactivos organometálicos (XI) y (XII).



Se apreciará que el grupo R^2 puede introducirse en cualquier etapa inicialmente como una amina carbocíclica o heterocíclica (opcionalmente con el nitrógeno protegido, incluyendo dichos grupos protectores, a modo no taxativo, nitro, carbamato de *terc*-butoxi, etc.) que puede transformarse en una etapa subsiguiente en la síntesis (después de la apropiada desprotección) en una tiourea mediante reacción directa con un isotiocianato (o de otra forma grupo activado) o mediante activación de la amina (tal como con tiofosgeno o 1,1'-tiocarbonildiimidazol) y reacción subsiguiente con una amina apropiada, u otros métodos de formación de una tiourea conocidos en la bibliografía.

Se apreciará que algunos de los distintos sustituyentes anulares en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromáticas convencionales o generarse mediante modificaciones de grupos funcionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente y, como tales, se incluyen en el aspecto de proceso de la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones de sustitución aromáticas convencionales o mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para estos procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio en alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Las instancias en donde la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (por más detalles ver T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De esta manera, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa, un grupo acilo tal como un grupo t-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un alcanoilo o un grupo aroilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *terc*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Muchos de los intermedios descritos en la presente son nuevos y, por lo tanto, se proporcionan como una característica adicional de la invención.

Ensayos biológicos

Pueden usarse los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la mTOR quinasa, como inhibidores de la PI3 quinasa, como inhibidores *in vitro* de la activación de las vías de señalización de la PI3 quinasa y como inhibidores *in vitro* de la proliferación de células de adenocarcinoma de mama humanas MDA-MB-468.

(a)(i): Ensayo de mTOR quinasa *in vitro*

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de la mTOR recombinante.

Se expresó establemente un truncamiento C terminal de mTOR que abarcaba los residuos aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (No. de acceso EMBL L34075) como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 como lo describen Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable de mTOR (1362-2549) etiquetada con FLAG de HEK293 se mantuvo a 37°C con CO_2 al 5% hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, No. de catálogo 41966-029) que contenía suero de bovino fetal inactivado con calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. de catálogo F0392), 1% L-glutamina (Gibco, No. de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml geneticina (sulfato G418; Invitrogen Limited, Reino Unido No. de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular de HEK293 de mamífero, la proteína

expresada se purificó utilizando la etiqueta del epítopo FLAG utilizando técnicas de purificación convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one). Una mezcla de 30 µl de enzima de mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 µM (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) y solución tampón [que contenía Tris-HCl pH7,4 tampón (50 mM), EGTA (0,1 mM), albúmina de suero bovino (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos.

Los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon utilizando DMSO al 5% en lugar de compuesto de prueba. Los pocillos testigo que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida fueron creados mediante la adición de EDTA (83 mM) en lugar de compuesto de prueba. Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0,5 mg/ml) y tampón de Tris-HCl pH7,4 (50 mM) que contenía Anticuerpo Monoclonal 1A5 de p70 S6 Quinasa (T389) (Cell Signalling Technology, No. de catálogo 9206B) y perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen y aceptoras de Proteína A (200 ng; Perkin Elmer, No. de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard Envision.

El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado a las perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el Anticuerpo Monoclonal 1A5 de la p70 S6 Quinasa (T389) asociado a las perlas aceptoras de Proteína A Alphascreen. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por consiguiente, la presencia de la actividad mTOR quinasa resulta en una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la mTOR quinasa, la fuerza de la señal disminuye.

La inhibición de la enzima de mTOR para un compuesto de prueba determinado se expresó como un valor de CI_{50}.

(a)(ii) Ensayo de mTOR quinasa *in vitro* (Echo)

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de la mTOR recombinante.

Se expresó establemente un truncamiento C terminal de mTOR que abarcaba los residuos aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (No. de acceso EMBL L34075) como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 como lo describen Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable de mTOR (1362-2549) etiquetada con FLAG de HEK293 se mantuvo a 37°C con CO_2 al 5% hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paicley, Reino Unido, No. de catálogo 41966-029) que contenía suero de bovino fetal inactivado con calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. de catálogo F0392), 1% L-glutamina (Gibco, No. de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml geneticina (sulfato G418; Invitrogen Limited, Reino Unido No. de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular de HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó utilizando la etiqueta del epítopo FLAG utilizando técnicas de purificación convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas de 10 mM en aguaDMSO y se diluyeron en agua según fuera necesario para proporcionar una gama de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron acústicamente utilizando un Labcyte Echo 550 alícuotas (120nl2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one). Una mezcla de 1230 µl de enzima de mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 µM (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) y solución tampón [que contenía tampón de Tris-HCl pH 7,4 (50 mM), EGTA (0,1 mM), albúmina de suero bovino (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se incubó a temperatura ambiente durante 12090 minutos.

Los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon utilizando DMSO al 1005% en lugar de compuesto de prueba. Los pocillos testigo que produjeron una señal mínima

correspondiente a la enzima totalmente inhibida fueron creados mediante la adición de compuesto LY294002EDTA (100uM83 mM). Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 510 µl de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0,5 mg/ml) y tampón de Tris-HCl pH 7,4 (50 mM) que contenía Anticuerpo Monoclonal 1A5 de p70 S6 Quinasa (T389) (Cell Signalling Technology, No. de catálogo 9206B) y perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen y aceptoras de Proteína A (200 ng; Perkin Elmer, No. de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard Envision.

El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado a las perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el Anticuerpo Monoclonal 1A5 de la p70 S6 Quinasa (T389) asociado a las perlas aceptoras de Proteína A Alphascreen. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por consiguiente, la presencia de la actividad mTOR quinasa resulta en una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la mTOR quinasa, la fuerza de la señal disminuye. La inhibición de la enzima de mTOR para un compuesto de prueba determinado se expresó como un valor de CI_{50}.

(b)(i) Ensayo de enzima PI3K *in vitro*

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de las enzimas PI3K Tipo I del lípido PI(4,5)P2.

Se aislaron fragmentos de ADN que codificaban subunidades catalíticas y reguladores de PI3K a partir de bibliotecas de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. Los fragmentos de ADN seleccionados se usaron para generar vectores de expresión de baculovirus. En particular, se subclonó ADN total de cada una de las isoformas p110 de PI3K humana Tipo I p110α, p110β y p110δ (Nos. de acceso de EMBL HSU79143, S67334, Y10055 para p110α, p110β y p110δ, respectivamente) en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, Reino Unido). El vector es una versión de FastbacI adaptada con Gateway que contiene

una etiqueta de epítopo 6-His. También se subclonaron una forma truncada de la isoforma p110γ de la PI3K humana Tipo Ib correspondiente a los residuos de 144-1102 (No. de acceso EMBL X8336A) y la subunidad reguladora p85α humana (No. de acceso EMBL HSP13KIN) en el vector pFastBacI que contiene una etiqueta de epítopo 6-His. Los constructos de p110 de Tipo Ia se co-expresaron con la subunidad reguladora p85α. Luego de la expresión en el sistema de baculovirus utilizando técnicas convencionales de expresión con baculovirus, las proteínas expresadas se purificaron utilizando la etiqueta de epítopo His mediante técnicas de purificación convencionales.

Se aisló ADN correspondiente a los aminoácidos 263 a 330 para el dominio PH de receptor general humano para fosfoinositidas (Grp 1) a partir de una biblioteca de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. El fragmento de ADN resultante se subclonó en un vector de expresión de *E. coli* pGEX 4T1 que contenía una etiqueta de epítopo GST (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, Reino Unido) como describe Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). El dominio PH de Grp1 etiquetado con GST se expresó y purificó utilizando técnicas convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanca de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, Reino Unido, No. de catálogo 784075). Se agitó una mezcla de cada enzima PI3K purificada recombinante (15 ng), sustrato de DiC8-PI(4,5)P2 (40 µM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, EEUU, No. de catálogo 901), adenosina trifosfato (ATP; 4 µM) y una solución tampón [que contenía tampón de Tris-HCl pH7,6 (40 mM, 10 µl), 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanesulfonato (CHAPS; 0,04%), ditiotreitol (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Se crearon los pocillos testigo que produjeron una mínima señal correspondiente a la máxima actividad enzimática utilizando 5% DMSO en lugar de compuesto de prueba. Se crearon los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la enzima totalmente inhibida mediante la adición de wortmanina (6 µM; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, Reino Unido, No. de catálogo 681675) en lugar de compuesto prueba. Estas soluciones de ensayo también se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada una de las reacciones se detuvo mediante la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (100 mM), albúmina de suero bovino (BSA, 0,045 %) y tampón de Tris-HCl pH 7,6 (40 mM).

Se agregaron DiC8-PI(3,4,5)P3 biotinilado (50 nM; Cell Signals Inc., No. de catálogo 107), proteína PH GST-GrpI recombinante purificada (2,5 nM) y perlas donantes y aceptoras Anti-GST AlphaScreen (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, Reino Unido, No. de catálogo 6760603M) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 5 a 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes que surgieron de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard AlphaQuest.

Se formó PI(3,4,5)P3 *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por la P13K de PI(4,5)P2. La proteína del dominio PH GST-GrpI que se asocia con las perlas donantes Anti-GST AlphaScreen forma un complejo con el PI(3,4,5)P3 biotinilado que se asocia con las perlas aceptoras de estreptavidina Alphascreen. El PI(3,4,5)P3 producido enzimáticamente compite con el PI(3,4,5)P3 biotinilado para unirse a la proteína del dominio PH. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por lo tanto, la actividad de la enzima PI3K para formar el PI(3,4,5)P3 y la posterior competencia con el PI(3,4,5)P3 biotinilado resulta en una señal reducida. La fuerza de la señal se recupera en presencia de un inhibidor de la enzima PI3K.

La inhibición de la enzima PI3K para un determinado compuesto de prueba se expresó como un valor de CI_{50}.

(b)(ii) Ensayo de enzima PI3K *in vitro* (Echo)

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de las enzimas PI3K Tipo I del lípido PI(4,5)P2.

Se aislaron fragmentos de ADN que codificaban subunidades catalíticas y reguladoras de PI3K a partir de bibliotecas de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. Los fragmentos de ADN seleccionados se usaron para generar vectores de expresión de baculovirus. En particular, se subclonó ADN total de cada una de las isoformas p110 de PI3K humana Tipo I p110α, p110β y p110γ (Nos. de acceso de EMBL HSU79143, S67334, Y10055 para p110α, p110β y p110γ, respectivamente) en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley,

Reino Unido). El vector es una versión de FastbacI adaptada con Gateway que contiene una etiqueta de epítopo 6-His. También se subclonaron una forma truncada de la isoforma p110α de la PI3K humana Tipo Ib correspondiente a los residuos de 144-1102 (No. de acceso EMBL X8336A) y la subunidad reguladora p85α humana (No. de acceso EMBL HSP13KIN) en el vector pFastBacI que contiene una etiqueta de epítopo 6-His. Los constructos de p110 de Tipo Ia se co-expresaron con la subunidad reguladora p85α. Luego de la expresión en el sistema de baculovirus utilizando técnicas convencionales de expresión con baculovirus, las proteínas expresadas se purificaron utilizando la etiqueta de epítopo His mediante técnicas de purificación convencionales.

Se aisló ADN correspondiente a los aminoácidos 263 a 380 para el dominio PH de receptor general humano para fosfoinositidas (Grp 1) a partir de una biblioteca de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. El fragmento de ADN resultante se subclonó en un vector de expresión de *E. coli* pGEX 4T1 que contenía una etiqueta de epítopo GST (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, Reino Unido) como describe Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). El dominio PH de Grp1 etiquetado con GST se expresó y purificó utilizando técnicas convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en DMSO a agua según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se dispensaron acústicamente con un Labcyte Echo 550 alícuotas (120nl2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanca de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, Reino Unido, No. de catálogo 784075). Se agitó una mezcla de cada enzima PI3K purificada recombinante (15 ng), sustrato de DiC8-PI(4,5)P2 (40 µM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, EEUU, No. de catálogo 901), adenosina trifosfato (ATP; 4 µM) y una solución tampón [que contenía tampón de Tris-HCl pH7,6 (40 mM, 10 µl), 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanesulfonato (CHAPS; 0,04%), ditiotreitol (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Se crearon los pocillos testigo que produjeron una mínima señal correspondiente a la máxima actividad enzimática utilizando 1005% DMSO en lugar de compuesto de prueba. Se crearon los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la enzima totalmente inhibida mediante la adición de wortmanina (6 µM; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, Reino Unido, No. de catálogo

681675) en lugar de compuesto prueba. Estas soluciones de ensayo también se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada una de las reacciones se detuvo mediante la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (100 mM), albúmina de suero bovino (BSA, 0,045 %) y tampón de Tris-HCl pH 7,6 (40 mM).

Se agregaron DiC8-PI(3,4,5)P3 biotinilado (50 nM; Cell Signals Inc., No. de catálogo 107), proteína PH GST-GrpI recombinante purificada (2,5 nM) y perlas donantes y aceptoras Anti-GST AlphaScreen (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, Reino Unido, No. de catálogo 6760603M) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 5 a 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes que surgieron de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard AlphaQuest.

Se formó PI(3,4,5)P3 *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por la P13K de PI(4,5)P2. La proteína del dominio PH GST-GrpI que se asocia con las perlas donantes Anti-GST AlphaScreen forma un complejo con el PI(3,4,5)P3 biotinilado que se asocia con las perlas aceptoras de estreptavidina Alphascreen. El PI(3,4,5)P3 producido enzimáticamente compite con el PI(3,4,5)P3 biotinilado para unirse a la proteína del dominio PH. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por lo tanto, la actividad de la enzima PI3K para formar el PI(3,4,5)P3 y la posterior competencia con el PI(3,4,5)P3 biotinilado resulta en una señal reducida. La fuerza de la señal se recupera en presencia de un inhibidor de la enzima PI3K.

La inhibición de la enzima PI3K para un determinado compuesto de prueba se expresó como un valor de CI_{50}.

(c) Ensayo de fosfo-Ser473 Akt *in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación de la Serina 473 en Akt según evaluación con la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placas que puede usarse para cuantificar rápidamente las características de las imágenes generadas por escaneo con láser.

Se mantuvo de manera rutinaria una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, No. de catálogo HTB-132) a 37°C con CO_2 al 5% hasta una confluencia de 70-90% en DMEM que contenía FCS inactivado con calor al 10% y L-glutamina al 1%.

Para este ensayo se despegaron las células del matraz de cultivo 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, EEUU; No. de catálogo AT104) utilizando métodos de cultivo ticular convencionales y se resuspendieron en medio para proporcionar $1,7x10^5$ células por ml. Se sembraron alícuotas (90 µl) en cada uno de los 60 pocillos internos de una placa de 96 pocillos negra Packard 96 (PerkinElmer, Boston, MA, EEUU; No. de catálogo 6005182) para proporcionar una densidad de ~15000 células por pocillo. Las alícuotas (90 µl) del medio de cultivo se colocaron en los pocillos externos para evitar efectos borde. Las células se incubaron durante toda la noche a 37°C con 5% CO_2 para permitir su adhesión.

En el día 2 las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37°C con 5% CO_2. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en series según fue necesario con medio de crecimiento para proporcionar un rango de concentraciones 10 veces mayor que las concentraciones de prueba finales requeridas. Las alícuotas (10 µl) de cada dilución de compuesto se colocaron en un pocillo (por triplicado) para proporcionar las concentraciones finales requeridas. A modo de testigo de respuesta mínima, cada placa contuvo pocillos con una concentración final de 100 µM LY294002 (Calbiochem, Beeston, Reino Unido, No. de catálogo 440202). A modo de testigo de respuesta máxima, los pocillos contuvieron DMSO al 1% en lugar de compuesto de prueba. Luego de la incubación, el contenido de las placas se fijó mediante tratamiento con una solución acuosa de formaldehído al 1,6% (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. de catálogo F1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

Todas las etapas subsiguientes de aspiración y lavado se llevaron a cabo utilizando un lavadora de placas de 96 pocillos Tecan (velocidad de aspiración 10 mm/seg). La solución de fijación se retiró y el contenido de las placas se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS; 50 µl; Gibco, No. de catálogo 10010015). El contenido de las placas se trató durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (50 µl) de una solución tampón de permeabilización celular que consistía en mezcla de PBS y Tween-20 al 0,5%. La solución tampón de 'permeabilización' se retiró y los sitios de unión no específica se bloquearon mediante tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (50 µl) de una solución tampón de bloqueo que consistía en leche descremada deshidratada al 5% ['Marvel' (marca registrada); Premier Beverages, Stafford, Reino Unido] en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. La solución tampón de 'bloqueo' se retiró y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con solución de

anticuerpo anti fosfo-Akt (Ser473) de conejo (50 µl por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, Reino Unido., No. de catálogo 9277) que se había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Posteriormente las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con IgG anti-conejo de cabra marcado con Alexafluor488 (50 µl por pocillo; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, No. de catálogo A11008) que se había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Se agregó una alícuota de PBS (50 µl) a cada pocillo y las placas se sellaron con selladores para placas de color negro y la señal de la fluorescencia se detectó y analizó.

Se analizaron los datos de respuesta de las dosis a la fluorescencia obtenidos para cada compuesto y se expresó el grado de inhibición de la Serina 473 en Akt como un valor de CI_{50}.

(d) Ensayo de proliferación de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 *in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la proliferación celular según se evaluó utilizando la tecnología Cellomics Arrayscan. Se mantuvo rutinariamente una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, No. de catálogo HTB-132) como se describe en el ensayo biológico (b) precedente.

Para el ensayo de proliferación se desprendieron las células del matraz de cultivo utilizando Accutase y se sembraron en los 60 pocillos interiores de una placa negra de 96 pocillos Packard a una densidad de 8000 células por pocillo en 100 µl de medio de crecimiento completo. Los pocillos exteriores contenían 100 µl de PBS estéril. Las células se incubaron durante toda la noche a 37°C con 5% CO_2 para permitir su adhesión.

En el día 2 las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 48 horas a 37°C con 5% CO_2. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron serialmente según fuera necesario con medio de crecimiento para proporcionar una gama de concentraciones de prueba. Se colocaron alícuotas (50 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo y las células se incubaron durante 2 días a 37°C con 5% CO_2. Cada placa contenía pocillos testigo sin compuesto de prueba.

En el día 4 se agregó reactivo de marcaje BrdU (Sigma, No. de catálogo B9285) a una dilución final de 1:1000 y las células se incubaron durante 2 horas a 37°C. El medio se retiró y las células de cada pocillo se fijaron mediante tratamiento con 100 µl de una mezcla de etanol y ácido acético glacial (90% etanol, 5% ácido acético glacial y 5% agua) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células de cada pocillo se lavaron dos veces con PBS (100 µl). Se agregó ácido clorhídrico acuoso (2M, 100 µl) a cada pocillo. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, las células se lavaron dos veces con PBS. Se agregó peróxido de hidrógeno (3%, 50 µl; Sigma, No. de catálogo H1009) a cada pocillo. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron nuevamente con PBS.

La incorporación de BrdU se detectó mediante incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo anti-BrdU de ratón(50 µl; Caltag, Burlingame, CA, EEUU; No. de catálogo MD5200) que se diluyó 1:40 en PBS que contenía 1% BSA y 0,05% Tween-20. El anticuerpo sin unir se retiró con dos lavados de PBS. Para la visualización del BrdU incorporado se trataron las células durante 1 hora a temperatura ambiente con PBS (50 µl) y 0,05% tampón Tween-20 que contenía una dilución 1:1000 de IgG anti-ratón de cabra etiquetado con Alexa Fluor 488. Para la visualización del núcleo celular se agregó una dilución 1:1000 de tinción de Hoechst (Molecular Probes, No. de catálogo H3570). Cada una de las placas se lavó con PBS. Posteriormente se agregó PBS (100 µl) a cada pocillo y las placas se analizaron utilizando la tecnología Cellomics Arrayscan para evaluar el número total de células y de células BrdU positivas.

Se analizaron los datos de respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto y se expresó el grado de inhibición del crecimiento celular de MDA-MB-468 como un valor de CI_{50}.

Si bien las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) varían, como se esperaba, con el cambio estructural, en general se cree que la actividad que poseen los compuestos de fórmula (I) puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de las pruebas (a) a (d) precedentes:-

Prueba (a)(i): CI_{50} versus mTOR quinasa a menos de 10 µM, en particular 0,001 - 0,5 µM para muchos compuestos; se midió la CI_{50} para el ejemplo 1b y los valores fueron de 0,55µM.

Prueba (b)(i): CI_{50} versus PI3K humana Tipo Ib p110γ a menos de 10 µM, en particular 0,001 - 0,5 µM para muchos compuestos; y CI_{50} versus

PI3K humana Tipo Ia p110α a menos de 10 μM, en particular 0,001 - 0,5 μM para muchos compuestos;
para el ejemplo 1b, la CI_{50} se midió en tres ocasiones y los valores fueron de 39,75, 11,74 y 3,20μM

Prueba (c): CI_{50} versus Serina 473 en Akt a menos de 10 μM, en particular 0,1 - 20 μM para muchos compuestos; para el ejemplo 1b, la CI_{50} se midió en dos ocasiones y los valores fueron de 1,93 y 1,74μM;

Prueba (d): CI_{50} a menos de 20 μM;

Los siguientes ejemplos se evaluaron en el ensayo de prueba enzimático (a)(ii):

Ej, No,	Prueba (a)(ii) CI_{50} (μM)	Ej, No,	Prueba (a)(ii) CI_{50} (μM)	Ej, No,	Prueba (a)(ii) CI_{50} (μM)
1a	0,0177	2c	0,000828	4b	0,154
1	0,0197	2d	0,305	4	0,161
1d	0,0215	3	0,011	4c	0,0585
1b	0,0816	3a	0,00717	5	0,0079
1c	0,0688	3b	0,0124	5a	0,0367
2	0,00477	3c	0,00308	5b	0,0384
2a	0,0051	4a	0,0155	5c	0,0374
2b	0,0068				

Los compuestos de la presente invención son ventajosos, ya que poseen actividad farmacológica. En particular, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) la mTOR quinaca y/o las enzimas fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), tales las enzimas PI3K Clase Ia (por ejemplo PI3Kalfa, PI3Kbeta y PI3Kdelta) y la enzima PI3K Clase Ib (PI3Kgamma). Más particularmente, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) la mTOR quinasa. Más particularmente, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) una o más enzimas PI3K. Las propiedades inhibitorias de los compuestos de fórmula (I) pueden demostrarse utilizando los procedimientos de prueba establecidos en esta sección y en la sección experimental. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en animales humanos y

no humanos que son mediadas por la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K, y en particular mediadas por la mTOR quinasa.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden presentarse en formas adecuadas para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución oleosa u acuosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, ampliamente conocidos en la técnica. Es así que las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación para la administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 1 mg a 1 g de agente activo (más adecuadamente de 1 a 250 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, la cual puede variar de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula I naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de los síntomas o condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración de acuerdo con principios bien conocidos en la medicina.

Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (I) con fines terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará en una dosis diaria entre, por ejemplo, 1 mg/kg a 100 mg/kg por kilo de peso corporal, el cual podrá administrarse en dosis divididas si es necesario. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía

parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa se utilizará generalmente una dosis entre por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. En forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis entre, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente 10 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Tal como se indica en la presente, se sabe que la mTOR quinasa y las enzimas PI3K desempeñan un papel en la tumorigénesis, así como en numerosas enfermedades. Hemos encontrado que los compuestos de fórmula (I) presentan una potente actividad anti-tumoral que se cree se obtiene mediante la inhibición de la mTOR quinasa y/o una o más de las enzimas PI3K.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son de valor como agentes antitumorales. Particularmente, los compuestos de la presente invención son de valor como agentes anti-proliferativos, apoptóticos y/o anti-invasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades de tumor sólido y/o líquido. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de mTOR y/o una o más de las enzimas PI3K, tales como las enzimas PI3K de la Clase Ia y/o las enzimas PI3K de la Clase Ib. Adicionalmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de los tumores que son mediados exclusivamente o en parte por la mTOR y/o una o más de las enzimas PI3K, tales como las enzimas PI3K de a Clase Ia y/o las enzimas PI3K de la Clase Ib. Los compuestos, por lo tanto, pueden utilizarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima mTOR en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento. Ciertos compuestos pueden utilizarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima PI3K en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

Tal como se indica en la presente, los inhibidores de la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K pueden tener valor terapéutico para el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer y en particular tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides y en particular para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias [incluyendo leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mielógena crónica (LMC)], mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso como un medicamento en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente anti-invasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su

uso en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente anti-invasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto anti-invasivo mediante la contención y/o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K (tal como la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que participan en las etapas de la transducción de

señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de células tumorales.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K (tal como la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que participan en las etapas de la transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de células tumorales.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K (tal como la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que participan en las etapas de la transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio de la mTOR quinasa y/o un efecto inhibitorio de la enzima PI3K (tal como un efecto inhibitorio de la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio de la mTOR quinasa y/o un efecto inhibitorio de la enzima PI3K (tal como un efecto inhibitorio de la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención también se proporciona un método para proporcionar un efecto inhibitorio de la mTOR quinasa y/o un efecto inhibitorio de la enzima PI3K (tal como un efecto inhibitorio de la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que comprende administrar una cantidad

efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunológicas o enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, inmunes o cardiovasculares.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal

como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, inmunes o cardiovasculares en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho

tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

Como se señala en la presente, los efectos *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) pueden ser ejercidos, en parte, por uno o más metabolitos que se forman en el cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula (I).

La invención adicionalmente se refiere a terapias de combinación en donde un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro tratamiento utilizado en el control de una enfermedad oncológica.

El tratamiento anticáncer definido anteriormente en la presente puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Por lo tanto, los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de cáncer.

Los agentes adecuados a ser utilizados en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se emplean en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como fluoropirimidinas tal como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo: antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como paclitaxel y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores hacia abajo del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de las c-Src quinasas como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahigotairan-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) e inhibidores de metaloproteinasa tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de uroquinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab) [Herceptin™] y el anticuerpo anti erbB1 cetuximab [C225]; dichos inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la familia de la tirosina quinasa EGFR como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina quinasa de erbB2 tales como lapatinib), inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través MEK y/o AKT quinasas;

(v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasa del receptor VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814) y los compuestos que operan mediante otros mecanismos (por ejemplo: linomida, inhibidores de la función integrina αvβ3 y angiostatina];

(vi) agentes que producen daños vasculares como combretastatina A4 y los compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias anti-sentido, por ejemplo, aquellas dirigidas a los objetivos mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-sentido anti-ras;

(viii) abordajes de terapia genética, incluyendo por ejemplo, el reemplazo de genes aberrantes como el aberrante p53 o los aberrantes BRCA1 o BRCA2, los abordajes de la GDEPT (terapia de profármaco de enzimas dirigidas por genes) como los que emplean citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacterial y abordajes para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia genética de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) abordajes de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, abordajes *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, como en la transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, abordajes para disminuir la anergia de las células T, abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, abordajes que emplean líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y abordajes que emplean anticuerpos anti-idiotípicos.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

A menos que se indique de otra forma, los materiales de partida se encontraban comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales eran de grado laboratorio y se usaron tal cual se recibieron.

En los ejemplos, los espectros de ^{1}H NMR se registraron en un instrumento Bruker DPX 300 (300 MHz), un instrumento Bruker DRX 400 (400 MHz) o un instrumento Bruker DRX 500 (500 MHz). Los picos centrales de cloroformo-d (δ_H 7,27 ppm), dimetilsulfóxido-d_6 (δ_H 2,50 ppm) o acetona-d_6 (δ_H 2,05 ppm) se utilizaron como referencias internas. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, ancho.

La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice (0,04-0,063 mm, Merck). En general, se utilizó una columna Kromasil KR-100-5-C_{18} de fase inversa (250 x 20 mm, Akzo Nobel) para la HPLC preparativa con mezclas de acetonitrilo y agua [conteniendo 0,1% ácido trifluoroacético (TFA)] utilizado como el eluyente a una tasa de flujo de 10 mL/min.

Se utilizaron los siguientes métodos para el análisis de cromatografía líquida (LC) / espectro de masas (MS):

HPLC: Agilent 1100 o Waters Alliance HT (2790 y 2795)

Espectrómetro de Masas: Waters ZQ ESCi

Columna de HPLC

La columna de HPLC convencional utilizada fue Phemonenex Gemini C18 5µm, 50 x 2 mm.

Métodos de HPLC ácidos

Las faces móviles utilizadas son: Fase Móvil A: Agua

Fase Móvil B: Acetonitrilo

Fase Móvil D: 1% Ácido fórmico en 50:50 Agua:MeCN (v/v)

A cada método siguió un rápido equilibrio utilizando una tasa de flujo de 5 mL durante 0,45 min.

Se encuentran disponibles cuatro métodos de HPLC genéricos:

Método ácido monitor de 5 minutos

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
4	0	95	5	6	1,1
4,5	0	95	5	6	1,1

Método ácido temprano para compuestos que eluyen primero

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
4	57,5	37,5	5	6	1,1
4,5	57,5	37,5	5	6	1,1

Método ácido medio para compuestos que eluyen en el medio

Tiemp	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de

o/min					Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	67,5	27,5	5	6	1,1
4,5	27,5	67,5	5	6	1,1

Método ácido tardío para compuestos que eluyen más tarde

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	27,5	67,5	5	6	1,1
4,5	5	95	5	6	1,1

Métodos de HPLC básicos

En algunas instancias, los métodos ácidos convencionales pueden no ser adecuados para la ionización del compuesto o la separación cromatográfica necesarias. Para estos casos se encuentran disponibles cuatro métodos de HPLC básicos.

Las fases móviles utilizadas son: Fase Móvil A: Agua

Fase Móvil B: Acetonitrilo

Fase Móvil D: 0,1% Amoníaco 880 en acetonitrilo

A cada método siguió un rápido equilibrio utilizando una tasa de flujo de 5 mL durante 0,45 min.

Método básico monitor de minutos

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
4	0	95	5	6	1,1
4,5	0	95	5	6	1,1

Método básico temprano para compuestos que eluyen primero

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0.00	95	0	5	1	1,1
4	57,5	37,5	5	6	1,1
4,5	57,5	37,5	5	6	1,1

Método básico medio para compuestos que eluyen en el medio

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	67,5	27,5	5	6	1,1
4,5	27,5	67,5	5	6	1,1

Método básico tardío para compuestos que eluyen más tarde

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	27,5	67,5	5	6	1,1
4,5	5	95	5	6	1,1

El siguiente método se utilizó para el análisis de cromatografía líquida (LC) / espectro de masas (MS): Instrumento: Agilent 1100; Columna: Waters "Symmetry" 2,1 x 30 mm; Análisis de espectros de masa utilizando ionización química (APCI); Tasa de Flujo: 0,7 mL/min; Longitud de Onda de Absorción: 254 nm; Disolvente A: agua + 0,1% TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% TFA ; Gradiente de Disolvente: 15-95% Disolvente B durante 2,7 minutos y luego 95% Disolvente B durante 0,3 minutos.

Se utilizaron los siguientes métodos para el análisis de LC:

Método A:- Instrumento: Agilent 1100; Columna: Kromasil C_18 de fase inversa en sílice, 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5µm; Disolvente A: 0,1% TFA/agua, el disolvente B: 0,08% TFA/acetonitrilo; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente de Disolvente: 10-100% Disolvente B durante 20 minutos y luego 100% Disolvente B durante 1 minuto; Longitudes

de Onda de Absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se registró el tiempo de retención del producto.

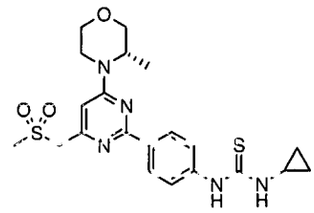
Método B :- Instrumento: Agilent 1100; Columna: Waters "Xterra" C8 de fase inversa en sílice, 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5µm; Disolvente A: amoníaco 0,015M en agua, el disolvente B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 1 ml/min, el Gradiente de Disolvente: 10-100% Disolvente B durante 20 minutos y luego 100% Disolvente B durante 1 minute; Longitud de Onda de Absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se registró el tiempo de retención del producto.

Las siguientes abreviaturas se usan en esta sección o en los siguientes ejemplos ilustrativos:

HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento;
HBTU	hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio;
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluronio;
HOBT	1-hidroxibenzotriazol;
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
NMP	*N*-metilpirrolidin-2-ona;
DMSO	dimetilsulfóxido;
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida;
DMA	*N*,*N*-dimetilacetamida;
THF	tetrahidrofurano;
DME	1,2-dimetoxietano;
DCCI	diciclohexilcarbodiimida;
MeOH	metanol;
MeCN	acetonitrilo;
DCM	diclorometano;
DIPEA	*N*,*N*-diisopropiletilamina;
DBU	1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno;
TA	temperatura ambiente (aproximadamente 17 a 25°C);
tR	tiempo de retención;
m/z	relación masa/carga.

Los nombres químicos se generaron con el software que utiliza el Lexichem Toolkit (v. 1.60) de OpenEye Scientific Software (www.eyesopen.com) para generar nombres de acuerdo con la IUPAC.

Ejemplo 1: 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea

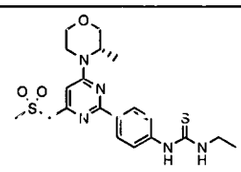


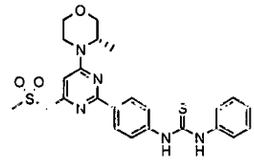
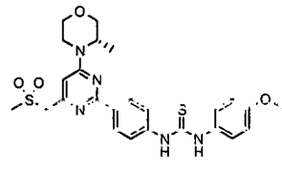
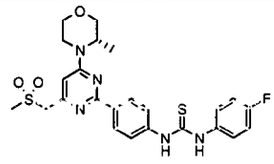
Se disolvió diimidazol-1-ilmetanotiona (55 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 mL) y la solución se agregó a una solución agitada de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina (100 mg, 0,28 mmol) en DCM (1,5 mL) a TA. Después de agitar durante 90 minutos se agregaron trietilamina (0,039 mL, 0,28 mmol) y ciclopropilamina (0,096 mL, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se evaporó hasta secarse y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, eluyendo con 0-4% de metanol en DCM. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (60 mg).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,58 - 0,62 (2H, m), 0,74 - 0,79 (2H, m), 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,23-3,28 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,78 (2H, d), 3,97 - 4,01 (2H, m), 4,18 (1H, d), 4,51 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,62 - 7,65 (2H, m), 8,25 - 8,29 (2H, m), 9,52 (1H, s)

Espectro de LCMS: MH+ 462, Tiempo de retención 1,65min, Método Monitor Ácido

Los siguientes compuestos se elaboraron en forma análoga a partir de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
1a*		3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	450	1,70

1b		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-tiourea	498	2,07
1c		3-(4-metoxifenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	528	2,01
1d		3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	516	2,09

* No purificado mediante HPLC prep

Ejemplo 1a: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t), 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,23 - 3,27 (1H, m), 3,48 - 3,53 (2H, m), 3,50 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,15 - 4,19 (1H, m), 4,50 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,56 - 7,59 (2H, m), 7,89 (1H, s), 8,25 - 8,29 (2H, m), 9,63 (1H, s)

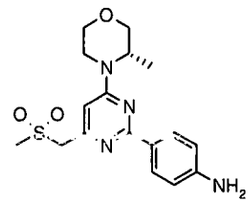
Ejemplo 1b: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,50 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,12 - 7,17 (1H, m), 7,32 - 7,37 (2H, m), 7,51 (2H, s), 7,66 (2H, s), 8,27 - 8,30 (2H, m), 9,89 (1H, s), 9,98 (1H, s)

Ejemplo 1c: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,50 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,90 - 6,94 (2H, m), 7,36 (2H, d), 7,65 (2H, d), 8,28 (2H, d), 9,71 (1H, s), 9,83 (1H, s)

Ejemplo 1d: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, d), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,51 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,15 - 7,21 (2H, m), 7,46 - 7,52 (2H, m), 7,63 - 7,69 (2H, m), 8,28 - 8,32 (2H, m), 9,85 (1H, s), 9,99 (1H, s)

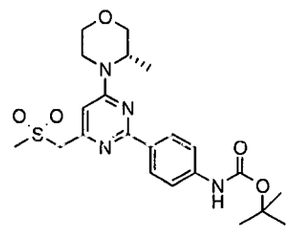
La preparación de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina se describe a continuación.

4-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina



Se disolvió *terc*-butil *N*-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato (1,09 g, 2,35 mmol) en metanol (5 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego la mezcla se evaporó hasta proporcionar un aceite marrón oscuro y se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se agregó agua (5 mL) seguido por la adición de solución de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó un pH neutro (~2 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta proporcionar una espuma clara amarilla (805 mg).
Espectro de NMR: ^{1}H NMR (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (3H, d), 3,31 (3H, s), 3,5 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,49 (2H, m), 5,57 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,68 (1H, s), 8,08 (1H, d)
Espectro de LCMS: MH+ 363, tiempo de retención 1,02 min, Método Ácido de 5 Min

terc-Butil N-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato

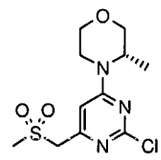


Se disolvió 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1,0 g, 3,27 mmol) en una solución de 18% DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (7 mL). Luego se agregaron ácido [4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]fenil]borónico (1,165 g, 4,91 mmol), solución de carbonato de sodio 2M (4 mL) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (115 mg, 0,16 mmol) a la solución y se sometió a reflujo

a 90°C durante 5 horas bajo nitrógeno atmósfera. La reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente luego se dividió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El aceite bruto se disolvió en diclorometano y se filtró para eliminar material insoluble. Un sólido beige se precipitó de los filtrados y los filtrados se filtraron nuevamente. El sólido se analizó y se encontró que era el exceso de ácido borónico y los filtrados contenían el producto y algunas impurezas. Los filtrados se purificaron mediante cromatografía con sílice, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en isohexano, para proporcionar el compuesto deseado como un aceite naranja (530 mg).

Espectro de LCMS: MH+ 463, tiempo de retención 2,23 min, Método Ácido de 5 Min

2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

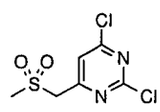


Se disolvió 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (30 g, 0,13 mol) en diclorometano y se agitó (bajo nitrógeno) a -5°C. Se agregó trietilamina (17,4 mL, 0,13 mol) para proporcionar una solución marrón clara. Se disolvió (3*S*)-3-metilmorfolina en diclorometano y se agregó gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5°C. El baño de enfriamiento luego se eliminó y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó luego se evaporó. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el material deseado como un sólido (19,3 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ1,21 - 1,23 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,19 - 3,26 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 3,58 - 3,62 (1H, m), 3,73 (d, 1H), 3,92 - 3,96 (m, 2H), 4,27 - 4,31 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,92 (s, 1H)

Espectro de LCMS: MH+ 306, tiempo de retención 1,42 min, Método Ácido de 5 Min

2,4-Dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

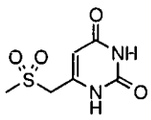


Se agregó 6-(metilsulfonilmetil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (132 g, 0,65 mol) a oxicloruro de fósforo (1,2 L) y la mezcla se calentó hasta alcanzar reflujo durante 16 horas, luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. El exceso de oxicloruro de fósforo se retiró al vacío, el residuo se sometió a azeotropía con tolueno (2 x 500 mL) y se disolvió en diclorometano. Esta mezcla luego se vertió lentamente en hielo (4 L) y se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con diclorometano (3 x 1 L) (el material insoluble negro se retiró mediante filtración y se descartó) y acetato de etilo (2 x 1 L). Los extractos se combinaron, se secaron, luego se evaporaron para proporcionar el material deseado como un sólido marrón (51 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ3,13 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de LCMS: MH+ 239, tiempo de retención 1,21 min, Método Ácido de 5 Min

6-(Metilsulfonilmetil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona

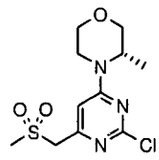


Se disolvió 6-(clorometil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (175 g, 1,09 mol) en DMF (2 L) y se agregó sal de sodio de ácido metanosulfínico (133,5 g, 1,31 mol). La reacción se calentó hasta alcanzar 125°C durante 2 horas luego se dejó enfriar y la suspensión se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El material bruto se lavó con agua, se filtró, luego se trituró con tolueno. El sólido se filtró luego se trituró con isohexano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (250 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

6-(Clorometil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona es un material comercialmente disponible.

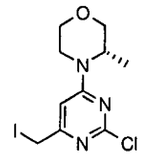
2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina también puede prepararse mediante el método descrito a continuación.

2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina



Se agregó en una porción ácido metanosulfínico, sal de sodio (11,75 g, 115,11 mmol) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (37 g, 104,64 mmol), en acetonitrilo (900 mL) y la solución resultante se agitó a 85°C durante 24 horas. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con agua (3 x 100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón oscuro, que solidificó (36 g). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 30% de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el material deseado (22 g) como un sólido crema que fue idéntico a muestras previas.

2-Cloro-4-(yodometil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina



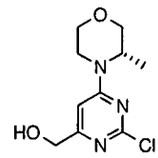
Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,245 mL, 3,14 mmol) durante un período de 5 minutos a una solución de trietilamina (0,875 mL, 6,28 mmol) y [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (510 mg, 2,09 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se filtró. se agregó yoduro de sodio (1569 mg, 10,46 mmol) y la reacción se calentó hasta alcanzar 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado (761 mg).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO) δ 1,19 - 1,25 (3H, m), 3,18 - 3,22 (1H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,57 - 3,60 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,90 - 3,94 (1H, m), 3,96 - 3,98 (1H, m), 4,28 - 4,32 (3H, m), 6,94 (1H, s).

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 354; HPLC tR = 2,10 min.

La 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina también puede prepararse mediante adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (91 mL, 1169,52 mmol) a [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (190 g, 779,68 mmol) y trietilamina (163 mL, 1169,52 mmol) en DCM (2293 mL) a 0°C al aire. La solución resultante se dejó entibiar lentamente hasta alcanzar TA durante un período de 4 horas. La mezcla de reacción se aplacó con agua, se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metil metanosulfonato como una goma amarilla (251 g). Se agregó yoduro de sodio (234 g, 1560,07 mmol) a este material en acetona (3679 mL) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM y se lavó tres veces con agua luego con una solución de tiosulfato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto deseado (270 g). Esto se purificó mediante cromatografía para proporcionar un sólido blancuzco que se trituró adicionalmente con éter para proporcionar el material deseado que fue idéntico a muestras previas.

[2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol



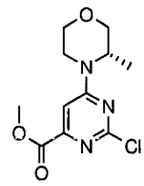
Se disolvió metil 2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato (3,15 g) en THF seco (20 mL) y se enfrió hasta alcanzar 0°C bajo nitrógeno. Una solución de borohidruro de litio (2,0M en THF, 6,09mL) se agregó gota a gota y la solución se dejó entibiar hasta alcanzar TA y se agitó durante 1 hora. La reacción se aplacó con agua (20 mL) luego se evaporó hasta secarse, el residuo disolved en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (150 mL) seguido por salmuera (50 mL). Los orgánicos se evaporaron hasta secarse para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (2,44 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO) δ 1,20 - 1,21 (3H, m), 3,18 - 3,22 (1H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,56 - 3,60 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,91 - 3,94 (1H, m), 3,98 (1H, d), 4,35 (3H, d), 5,51 (1H, t), 6,74 (1H, s).

Espectro de Masa; $M+H^+$ 244.

El [2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol también puede prepararse mediante adición gota a gota de borohidruro de litio (2M en THF) (454 mL, 908,17 mmol) durante un período de 15 minutos a una solución de metil 2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato (235 g, 864,92 mmol) en el THF (4701 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas luego se agregó lentamente agua (1500 mL). Se formó un sólido blanco que se retiró por decantación y el THF se retiró al vacío. Al residuo se agregó más agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 700 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a un sólido blanco que fue idéntico a muestras previas.

Metil 2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato



Se disolvió metil 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato (5 g) en DCM (120 mL). Se agregó gota a gota (3*S*)-3-metilmorfolina (2,49 g) disuelta en trietilamina (3,70 mL) y DCM (10 mL) a la solución durante 10 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción luego se evaporó hasta secarse y se disolvió en DCM (300 mL). Los orgánicos se lavaron una vez con agua (150 mL) y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El material bruto se cromatografió sobre sílice, eluyendo con 2,5% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (3,15 g).

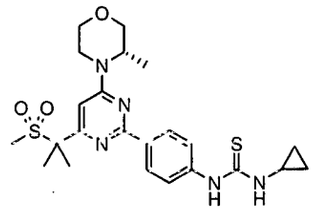
Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO) δ 1,22 - 1,24 (3H, m), 3,25 (1H, d), 3,41 - 3,48 (1H, m), 3,57 - 3,61 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,91 - 3,95 (1H, m), 4,25 (1H, s), 4,45 (1H, s), 7,29 (1H, s).

Espectro de Masa; $M+H^+$ 272.

Metil 2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato también puede prepararse mediante la adición de metil 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato (250 g, 1207,65 mmol) al DCM (2500 mL). Se agregó trietilamina (185 mL, 1328,41 mmol) y la reacción se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó gota a gota (3*S*)-3-metilmorfolina (128 g, 1268,03 mmol) disuelta en DCM (300 mL), durante 30 minutos y la mezcla se agitó a 5°

durante toda la noche. Se agregó agua (800 mL), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (300 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta proporcionar un sólido crema. El sólido crudo se disolvió en acetato de etilo caliente (3 volúmenes) luego se agregó isohexano (5 volúmenes) la mezcla se dejó enfriar con agitación durante el fin de semana para proporcionar el material deseado como un sólido que fue idéntico a muestras previas.

Ejemplo 2: 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea

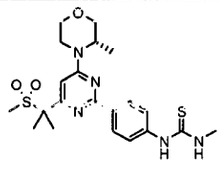
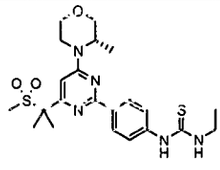
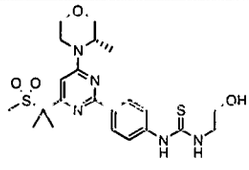
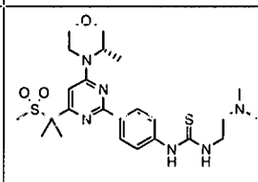


A una solución de 4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina (100 mg, 0,26 mmol) en DCM (2 mL) se agregó una solución de di(imidazol-1-il)metanotiona (50,2 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 mL) y la solución se agitó a TA durante 2 horas. Se agregó ciclopropilamina (0,089 mL, 1,28 mmol) seguido por trietilamina (0,036 mL, 0,26 mmol) y la solución se agitó durante toda la noche a TA. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (conteniendo 1% de NH3) y MeCN como eluyentes, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (64,0 mg, 51,0 %).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,59 - 0,62 (2H, m), 0,74 - 0,79 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, s), 2,90 - 2,95 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,19 - 3,25 (1H, m), 3,47 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,96 - 4,00 (1H, m), 4,22 - 4,26 (1H, m), 4,59 - 4,66 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,62 (2H, d), 8,14 (1H, s), 8,29 (2H, d), 9,51 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ = 490; HPLC tR = 2,08 min.

Los compuestos que figuran a continuación se prepararon en forma análoga a partir de 4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina utilizando la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
2a		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	464	1,96
2b		3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	478	2,14
2c		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	494	1,79
2d		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	521	2,08

Ejemplo 2a: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, s), 2,95 (3H, d), 3,04 (3H, s), 3,17 - 3,25 (1H, m), 3,48 - 3,53 (1H, m), 3,63 - 3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96 - 3,99 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,60 - 4,65 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,85 (1H, s), 8,30 (2H, d), 9,73 (1H, s)

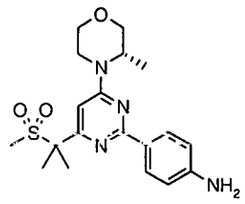
Ejemplo 2b: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,18 - 3,25 (1H, m), 3,47 - 3,52 (3H, m), 3,63 - 3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96 - 4,00 (1H, m), 4,22 - 4,25 (1H, m), 4,59 - 4,65 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,88 (1H, s), 8,30 (2H, d), 9,63 (1H, s)

Ejemplo 2c: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, s), 3,04 (3H, s), 3,17 - 3,25 (1H, m), 3,47 - 3,53 (1H, m), 3,57 (4H, s), 3,63 - 3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96 - 4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,59 - 4,65 (1H, m), 4,81 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,87 (1H, s), 8,30 (2H, d), 9,81 (1H, s)

Ejemplo 2d: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, s), 2,21 (6H, s), 2,45 (2H, t), 3,04 (3H, s), 3,18 - 3,25 (1H, m), 3,47 - 3,57 (3H, m), 3,63 - 3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96 - 4,00 (1H, m), 4,22 - 4,25 (1H, m), 4,59 - 4,65 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,65 (2H, d), 7,77 (1H, s), 8,30 (2H, d), 9,90 (1H, s)

La preparación de 4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina se describe a continuación:

4-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina

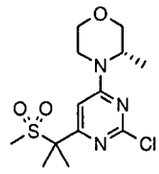


Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,287 g, 0,41 mmol) a 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (2,73 g, 8,18 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,329 g, 10,63 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2M (15 mL, 29,44 mmol) en DMF (15 mL), DME (15 mL), etanol (15 mL) y agua (37,5 mL) a TA bajo nitrógeno. La reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó secuencialmente dos veces con agua (150 mL) y salmuera saturada (150 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto como una goma marrón oscura. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, eluyendo con 0 a 20% de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (2,16 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (3H, d), 1,87 (6H, s), 2,93 (3H, s), 3,28 - 3,35 (1H, m), 3,56 - 3,63 (1H, m), 3,72 - 3,76 (1H, m), 3,82 (1H, d), 3,90 (2H, s), 4,01 - 4,05 (1H, m), 4,11 - 4,15 (1H, m), 4,46 - 4,53 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,71 (2H, d), 8,21 (2H, d)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 391; HPLC tR = 2,05 min.

2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina



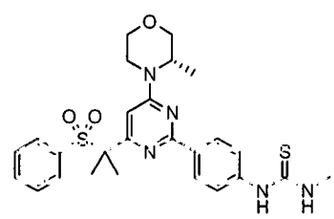
Se agregó terc-butóxido de sodio (278 mg, 2,89 mmol) a 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (383 mg, 2,89 mmol) en DMF (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó yodometano (0,180 mL, 2,89 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se agregó más terc-butóxido de sodio (278 mg, 2,89 mmol) seguido por yodometano (0,180 mL, 2,89 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó hasta proporcionar una goma que lentamente se cristalizó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, eluyendo con 0 a 5% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (691 mg).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (3H, d), 1,72 (6H, s), 2,87 (3H, s), 3,19 - 3,27 (1H, m), 3,44 - 3,51 (1H, m), 3,60 - 3,63 (1H, m), 3,72 (1H, d), 3,92 - 3,96 (2H, m), 4,23 - 4,32 (1H, m), 6,53 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 334; HPLC tR = 1,95 min.

La preparación de 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina como se describe anteriormente.

Ejemplo 3: 1-[4-[4-[2-(Bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea



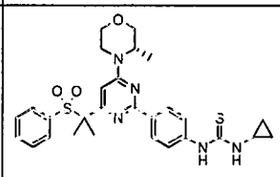
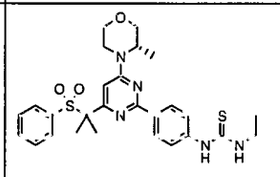
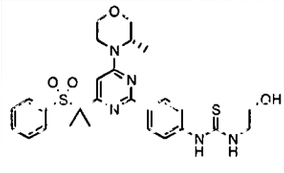
Una solución de 4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (0,091 g, 0,2 mmol) en THF (1,0 mL) se agregó a una solución de di(imidazol-1-il)metanotiona (0,050 g, 0,28 mmol) en DCM (1,0 mL) y la solución resultante se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de metilamina (2,0M

en THF, 0,5 mL, 1,0 mmol) y la reacción se agitó a 40°C durante 30 minutos y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el material deseado como un sólido (63 mg).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,93 (3H, d), 3,11 - 3,20 (1H, m), 3,45 - 3,52 (1H, m), 3,61 - 3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,94 - 3,98 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,50 – 4,59 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,46 - 7,53 (4H, m), 7,61 - 7,68 (1H, m), 7,78 – 7,88 (3H, m), 9,73 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ 526, HPLC tR = 2,41 min

Los compuestos que figuran a continuación se prepararon en forma análoga utilizando la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
3a		1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropiltiourea	526	2,55
3b		1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etiltiourea	540	2,57
3c		1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)tiourea	556	2,16

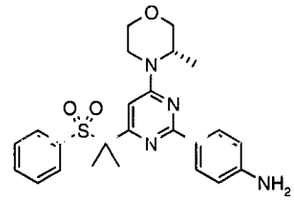
Ejemplo 3a: ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,56 – 0,62 (2H, m), 0,72 - 0,78 (2H, m), 1,21 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,81 – 2,99 (1H, m), 3,11 - 3,22 (1H, m), 3,45 - 3,52 (1H, m), 3,61 - 3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,94 - 3,99 (1H, m), 4,13 - 4,17 (1H, m), 4,51 4,59 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,40 - 7,53 (6H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,84 (2H, d), 8,14 (1H, s), 9,48 (1H, s)

Ejemplo 3b: ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (3H, t), 1,20 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,11, 3,22 (1H, m), 3,43 - 3,51 (3H, m), 3,61 - 3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,94 - 3,99 (1H, m), 4,11 - 4,16 (1H, m), 4,51 4,58 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,46 - 7,53 (4H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,85 (3H, d), 9,62 (1H, s)

Ejemplo 3c: ^{1}H NMR (300,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,11 - 3,21 (1H, m), 3,44 – 3,50 (1H, m), 3,52 – 3,58 (4H, m), 3,60 - 3,67 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,94 - 3,98 (1H, m), 4,08 - 4,16 (1H, m), 4,50 – 4,59 (1H, m), 4,84 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,46 - 7,52 (6H, m), 7,62 - 7,68 (1H, m), 7,83 - 7,87 (3H, m), 9,79 (1H, s)

La preparación de 4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina se describe a continuación:

4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina

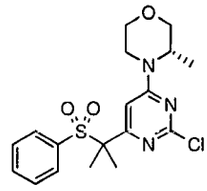


Se agregó carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (3,21 mL, 6,43 mmol) a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (391 mg, 1,79 mmol) y 4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (707 mg, 1,79 mmol) en una mezcla de DME (8,0 mL), etanol (4,0 mL), DMF (4,0 mL) y agua (4,0 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (63 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces más. La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó secuencialmente con agua (2x 25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 2% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido beige (578 mg).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (300,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, d), 1,85 (3H, s), 1,85 (3H, s), 3,25 - 3,35 (1H, m), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,74 - 3,85 (4H, m), 4,02 - 4,07 (1H, m), 4,10 - 4,15 (1H, m), 4,47 - 4,50 (1H, m), 6,55 - 6,59 (2H, m), 6,63 (1H, s), 7,30 - 7,36 (2H, m),

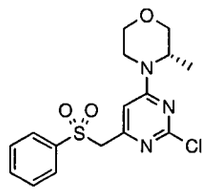
7,45 - 7,51 (1H, m), 7,53 - 7,57 (2H, m), 7,74 - 7,78 (2H, m)
Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 453; HPLC tR = 2,22 min

4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina



Se agregó yodometano (0,156 mL, 2,50 mmol) a 4-(bencenosulfonilmetil)-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (0,920 g, 2,5 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,240 g, 2,50 mmol) en DMF (14 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos luego se agregaron un segundo equivalente de terc-butóxido de sodio (0,240 g, 2,50 mmol) y yodometano (0,156 mL, 2,50 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar TA y luego se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y DCM (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (2 x 50mL) y salmuera (2 x 50mL). La capa orgánica luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 2% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (0,742 g).
Espectro de NMR: 1H NMR (300,13 MHz, CDCl3) δ 1,34 (3H, d), 1,75 (3H, s), 1,75 (3H, s), 3,26 - 3,35 (1H, m), 3,53 - 3,62 (1H, m), 3,69 - 3,74 (1H, m), 3,79 - 3,83 (1H, m), 4,00 - 4,05 (2H, m), 4,34 (1H, d), 6,76 (1H, s), 7,45 - 7,50 (2H, m), 7,56 - 7,65 (3H, m)
Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 396; HPLC tR = 2,46 min

4-(Bencenosulfonilmetil)-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina



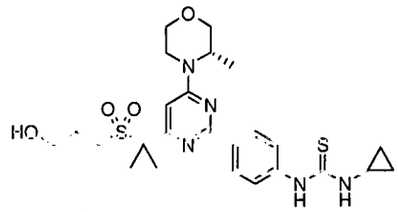
Se agregó ácido bencenosulfónico, sal de sodio (4,22 g, 25,74 mmol) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (7,0 g, 19,80 mmol) en acetonitrilo (200 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 20 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró. DCM se agregó y la solución se lavó

con agua. El DCM se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, gradiente de elución 0 a 30% de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido crema (6,21 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,16 (3H, d), 3,11-3,18 (1H, td), 3,38-3,45 (1H, td), 3,55-3,58 (1H, dd), 3,70-3,73 (1H, d), 3,85-3,94 (2H, m), 4,15 (1H, bs), 4,64 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,63-7,66 (2H, m), 7,74-7,80 (3H, m).
Espectro de LCMS: m/z (ES+) (M+H)+ = 368; HPLC tR = 2,05 min.

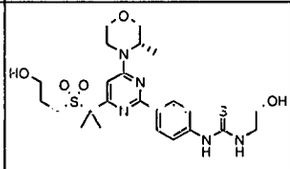
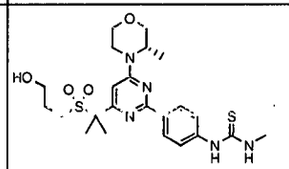
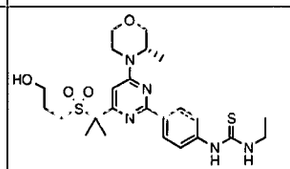
La preparación de 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina como se describe anteriormente.

Ejemplo 4: 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea



Se agregó di(imidazol-1-il)metanotiona (46 mg, 0,20 mmol) a 3-[2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol (100 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 mL) y THF (1 mL) y la reacción se agitó a TA durante 3 horas. Se agregó ciclopropilamina (1,20 mmol) seguido por trietilamina (0,043 mL, 0,17 mmol) y la reacción se agitó a 50oC durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el material deseado como un sólido (97 mg).
Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 0,57 - 0,65 (2H, m), 0,72 - 0,82 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,72 - 1,85 (8H, m), 3,21 - 3,35 (4H, m), 3,41 - 3,54 (3H, m), 3,65 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,56 - 4,66 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,62 (2H, d), 8,16 (1H, s), 8,29 (2H, d), 9,51 (1H, s).
Espectro de LCMS: m/z (ES+) (M+H)+ = 534; HPLC tR = 1,94 min.

Los siguientes compuestos se prepararon en forma análoga a partir de 3-[2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
4a		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	538	1,68
4b		1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea	508	1,82
4c		3-etil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	522	1,97

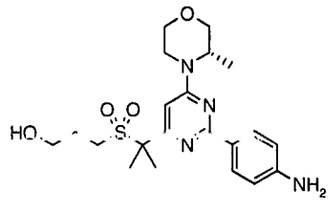
Ejemplo 4a: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (3H, d), 1,70 - 1,81 (8H, m), 3,17 - 3,34 (6H, m), 3,41 - 3,46 (2H, m), 3,47 - 3,55 (1H, m), 3,65 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,56 - 4,63 (2H, m), 4,81 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,63 (2H, d), 7,87 (1H, s), 8,30 (2H, d), 9,81 (1H, s)

Ejemplo 4b: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,24 (3H, d), 1,71 - 1,82 (8H, m), 2,96 (3H, s), 3,16 - 3,34 (3H, m), 3,42 - 3,55 (3H, m), 3,65 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,56 - 4,64 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,85 (1H, s), 8,30 (2H, d), 9,73 (1H, s)

Ejemplo 4c: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,74 - 1,82 (8H, m), 3,19 - 3,34 (5H, m), 3,39 - 3,57 (3H, m), 3,65 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,22 (1H, d), 4,57 - 4,64 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,57 (2H, d), 7,89 (1H, s), 8,30 (2H, d)

La preparación de 3-[2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol se describe a continuación.

3-[2-[2-(4-Aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol

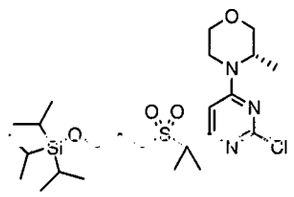


Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,176 g, 0,25 mmol) a 3-[2-[2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propoxi-tri(propan-2-il)silano (2 g, 3,74 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,107 g, 5,05 mmol) y solución de carbonato de sodio 2M (3 mL, 6,00 mmol) en un disolvente mezcla de DMF (5 mL), DME (8 mL), agua (2 mL) y etanol (1,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 5 horas, bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se disolvió en DCM (100 mL) y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (18,72 mL, 18,72 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó secuencialmente con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y agua (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, gradiente de elución 20 a 100% de acetato de etilo en isohexano luego 4% de metanol en acetato de etilo, para proporcionar un material que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna SCX, eluyendo con 7N amoníaco en metanol, para proporcionar el material deseado como un sólido beige (1,0 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 (3H, d), 1,72 - 1,81 (8H, m), 3,14 - 3,22 (1H, m), 3,26 - 3,35 (3H, m), 3,41 - 3,52 (3H, m), 3,64 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,50 - 4,60 (2H, m), 5,54 (2H, d), 6,58 - 6,69 (3H, m), 8,06 (2H, d)

Espectro de LCMS: ninguno.

3-[2-[2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propoxi-tri(propan-2-il)silano

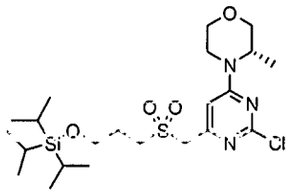


Se agregó terc-butóxido de sodio (5,93 mmol) a una solución de 3-[[2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]propoxi-tri(propan-2-il)silano (3 g, 5,93 mmol) en DMF (10 mL) a –5°C, seguido por adición gota a gota de yodometano (0,33 mL) a –5°C. La adición de terc-butóxido de sodio y yodometano se repitió y la reacción se agitó a –5°C durante 1 hora luego TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (2 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto que se trituró con una mezcla de éter dietílico y isohexano para proporcionar el material deseado como un sólido crema (2,0 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 - 1,04 (21H, m), 1,20 (3H, d), 1,79 - 1,89 (2H, m), 3,12 - 3,22 (3H, m), 3,39 - 3,48 (1H, m), 3,58 (1H, d), 3,69 - 3,78 (3H, m), 3,94 (1H, d), 4,08 (1H, s), 6,88 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ES+) (M+H)+ = 534; HPLC tR = 3,98 min.

3-[[2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]propoxi-tri(propan-2-il)silano

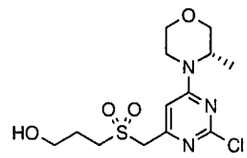


Se agregó 3-[[2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]propan-1-ol (5,04 g, 14,41 mmol) en DMF (25 mL) a clorotrisopropilsilano (3,70 mL, 17,29 mmol) e imidazol (2,354 g, 34,58 mmol) en DMF (25 mL) a TA durante un período de 5 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM (200 mL) luego se lavó secuencialmente con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un aceite (7,29 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, $CDCl_3$) δ 0,99 - 1,07 (21H, m), 1,33 (3H, d), 2,06 - 2,13 (2H, m), 3,20 - 3,24 (2H, m), 3,26 - 3,34 (1H, m), 3,50 - 3,57 (1H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,77 - 3,83 (3H, m), 3,99 - 4,03 (2H, m), 4,16 (2H, s), 4,25 - 4,37 (1H, m), 6,54 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ = 506; HPLC tR = 3,42min.

3-[[2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]propan-1-ol

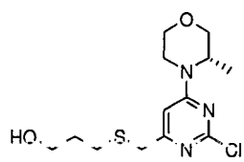


Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (4,00 g, 23,16 mmol) a 3-[[2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfanil]propan-1-ol (3,68 g, 11,58 mmol) en DCM (100 mL) a TA durante un período de 5 minutos. La solución resultante se agitó a TA durante 3 horas. Una porción adicional de ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,00 g, 11,58 mmol) se agregó y la solución resultante se agitó a TA durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con 10% de solución de metabisulfito de sodio acuoso (2 x 100 mL), una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como una goma (4,05 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (3H, d), 2,12 - 2,18 (2H, m), 3,27 (2H, t), 3,31 - 3,35 (1H, m), 3,51 - 3,57 (1H, m), 3,67 - 3,70 (1H, m), 3,77 - 3,82 (3H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,18 (2H, s), 4,26 - 4,37 (1H, m), 6,51 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ = 350; HPLC tR = 1,30min.

3-[[2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfanil]propan-1-ol



Una solución de 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (12,4 g, 35,07 mmol) en DCM (50 mL) se agregó a una solución agitada de 3-mercapto-1-propanol (3,64 mL, 42,08 mmol) y DIPEA (9,77 mL, 56,11 mmol) en DCM (100 mL) a TA, durante un período de 40 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó

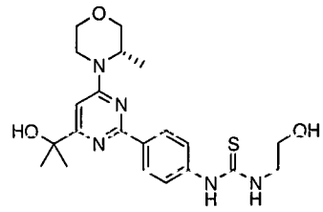
a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto como un aceite marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, eluyendo con 0 a 75% de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el material deseado como una goma amarilla (5,86 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (400,132 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 (3H, d), 1,84 - 1,90 (2H, m), 1,94 (1H, s), 2,69 (2H, t), 3,24 - 3,32 (1H, m), 3,51 - 3,58 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,67 - 3,71 (1H, m), 3,73 - 3,80 (3H, m), 3,98 - 4,04 (2H, m), 4,28 - 4,34 (1H, m), 6,45 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ = 318; HPLC tR = 1,55min.

La preparación de 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina como se describe anteriormente.

Ejemplo 5: 3-(2-Hidroxietil)-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea

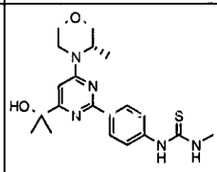
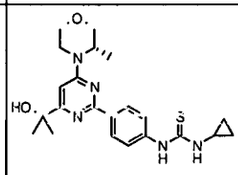
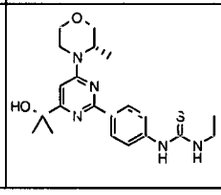


Una solución de di(imidazol-1-il)metanotiona (84 mg, 0,46 mmol) en DCM (2 mL) se agregó a una solución agitada de 2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (2 mL) y THF (1 mL) durante un período de 2 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. Se agregaron etanolamina (91,5 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (0,1 mL) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (5 mg).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (399,902 MHz, DMSO) δ 1,23 (3H, d), 1,46 (6H, s), 3,20 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,57 (4H, m), 3,64 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,54 (1H, m), 4,84 (1H, m), 5,24 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,85 (1H, s), 8,29 (2H, d), 9,81 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ = 432; HPLC tR = 1,76 min.

Los compuestos que figuran a continuación se prepararon en forma análoga a partir de 2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol utilizando la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
5a		1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea	402	1,97
5b		3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	428	2,12
5c		3-etil-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	416	2,17

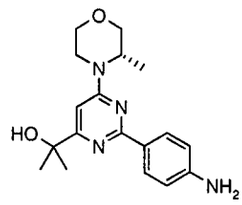
Ejemplo 5a: ^{1}H NMR (399,902 MHz, DMSO) δ 1,29 (3H, d), 1,52 (6H, s), 3,00 (3H, d), 3,28 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,70 (1H, m), 3,83 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,59 (1H, m), 5,30 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,87 (1H, s), 8,35 (2H, d), 9,83 (1H, s)

Ejemplo 5b: ^{1}H NMR (399,902 MHz, DMSO) δ 0,60 (2H, m), 0,76 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,46 (6H, s), 2,93 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,54 (1H, m), 5,24 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,57 (2H, d), 8,10 (1H, s), 8,29 (2H, d), 9,52 (1H, s)

Ejemplo 5c: ^{1}H NMR (399,902 MHz, DMSO) δ 1,14 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,46 (6H, s), 3,21 (1H, m), 3,50 (3H, m), 3,65 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,54 (1H, m), 5,24 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,88 (1H, s), 8,30 (2H, d), 9,65 (1H, s)

La preparación de 2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol se describe a continuación:

2-[2-(4-Aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol

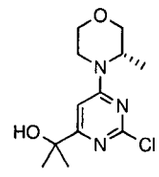


Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,492 g, 0,70 mmol) a 2-[2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol (3,81 g, 14,02 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,38 g, 15,42 mmol) y carbonato de sodio (4,46 g, 42,06 mmol) en DME (80 mL) y agua (20,00 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con agua (400 mL) dos veces. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con sílice instantánea, gradiente de elución 20 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para proporcionar un material que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna SCX, eluyendo con amoníaco 2M en metanol, para proporcionar el material deseado como una goma rosada (2,78 g).

Espectro de NMR: ^{1}H NMR (399,902 MHz, DMSO) δ 1,21 (3H, d), 1,43 (6H, s), 3,17 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,48 (1H, m), 5,18 (1H, s), 5,50 (2H, m), 6,59 (2H, d), 6,71 (1H, s), 8,07 (2H, d)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ = 329; HPLC tR = 1,95 min.

2-[2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol



Se disolvió metil 2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato (300 mg) en THF seco y se enfrió hasta alcanzar –78°C. Se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0M en éter dietílico, 0,74 mL) durante 2 min luego la reacción se dejó agitar a –78°C durante 20 min antes de dejarse entibiar hasta alcanzar TA. La reacción se

agitó durante 20 min adicionales y luego se aplacó con agua (2 mL). La reacción se redujo hasta secarse y se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se aspiró hasta secarse y proporcionar el material deseado como un sólido blanco (291 mg).

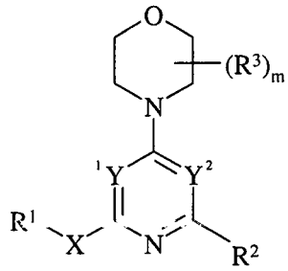
Espectro de NMR: (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 - 1,23 (3H, m), 1,36 (6H, s), 3,15 - 3,23 (1H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,56 - 3,60 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,91 - 3,94 (2H, m), 4,34 (1H, s), 5,28 (1H, s), 6,87 (1H, s).

Espectro de Masa; $M+H^+$ 272.

La preparación de metil 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato como se describe anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}**Y** e **Y**^{2} sea N y el otro sea CR^8;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR^4 = CR^5-, -CR^4 = CR^{5}CR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}CR^5 = CR^4-, -C≡C-, -C≡CCR^{6}R^7-, -CR^{6}R^{7}C≡C-, -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -NR^{4}S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, -NR^{4}C(O)-, -NR^{4}C(O)NR^5-, -S(O)$_2$NR^4- y –NR^{4}S(O)$_2$-;

R^1 es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, alquenyloC$_{2-6}$, alquiniloC$_{2-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9, -OR^9, -SR^9, -SOR^9, -SO$_2$R^9, -COR^9, -CO$_2$R^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10}, –NR^{9}COR^{10}, -NR^{9}CO$_2$R^{10}, -NR^{9}CONR^{10}R^{15}, -NR^{9}COCONR^{10}R^{15} y –NR^{9}SO$_2$R^{10};

R^2 es un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está sustituido por –NR^{17}CSNR^{18}R^{19} y opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -SR^{11}, -SOR^{11}, -SO$_2$R^{11}, -COR^{11}, -CO$_2$R^{11}, -CONR^{11}R^{12}, -NR^{11}R^{12}, -NR^{11}COR^{12} y -NR^{11}COCONR^{12}R^{16};

cada R^3, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO$_2$R^{13}, -COR^{13}, -CO$_2$R^{13}, -CONR^{13}R^{14}, -NR^{13}R^{14}, –NR^{13}COR^{14}, -NR^{13}CO$_2$R^{14} y -NR^{13}SO$_2$R^{14};

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o alquiloC$_{1-6}$;

o $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^4}$ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC$_{1-6}$;

$\mathbf{R^8}$ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC$_{1-6}$;

$\mathbf{R^9}$ y $\mathbf{R^{10}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

$\mathbf{R^{11}}$, $\mathbf{R^{12}}$, $\mathbf{R^{17}}$ y $\mathbf{R^{18}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

$\mathbf{R^{13}}$, $\mathbf{R^{14}}$, $\mathbf{R^{15}}$, $\mathbf{R^{16}}$ y $\mathbf{R^{19}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC$_{1-6}$, carbociclilo, carbociclilalquiloC$_{1-6}$, heterociclilo y heterociclilalquiloC$_{1-6}$ y

dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo;

o **R^{18}** y **R^{19}** junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, haloalcoxiC$_{1-6}$, hidroxialquiloC$_{1-6}$, hidroxialcoxiC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alquiloC$_{1-6}$, alcoxiC$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$, amino, alquilC$_{1-6}$amino, bis(alquilC$_{1-6}$)amino, aminoalquiloC$_{1-6}$, (alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, bis(alquilC$_{1-6}$)aminoalquiloC$_{1-6}$, cianoalquiloC$_{1-6}$, alquilsulfoniloC$_{1-6}$, alquilC$_{1-6}$sulfonilamino, alquilC$_{1-6}$sulfonil(alquilC$_{1-6}$)amino, sulfamoilo, alquilC$_{1-6}$sulfamoilo, bis(alquilC$_{1-6}$)sulfamoilo, alcanoilC$_{1-6}$amino, alcanoilC$_{1-6}$(alquilC$_{1-6}$)amino, carbamoilo, alquilC$_{1-6}$carbamoilo y bis(alquilC$_{1-6}$)carbamoilo.

2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en donde ^{1}Y es CH e Y^{2} es N.

3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde

-X-R^{1} es –C(CH$_3$)$_2$OH,

o

X es -S(O)$_2$CH$_2$-, -S(O)$_2$CH(CH$_3$)- o -S(O)$_2$C(CH$_3$)$_2$-; y

R^{1} es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOCH$_3$, -CONH$_2$ y –CONHCH$_3$.

4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3 en donde

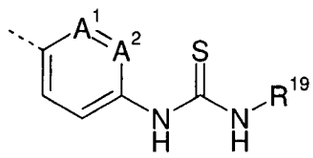
$-X-R^1$ es $-C(CH_3)_2OH$,

o

X es $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ o $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; y

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, $-CH_2CH_2OH$ y fenilo.

5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^2 es



en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 5 en donde A^1 y A^2 son CH.

7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con reivindicaciones 5 o 6 en donde R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, haloalcoxiC_{1-6}, hidroxialquiloC_{1-6}, hidroxialcoxiC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alquiloC_{1-6}, alcoxiC_{1-6}alcoxiC_{1-6}, amino, alquilC_{1-6}amino, bis(alquilC_{1-6})amino, aminoalquiloC_{1-6}, (alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, bis(alquilC_{1-6})aminoalquiloC_{1-6}, cianoalquiloC_{1-6}, alquilsulfoniloC_{1-6}, alquilC_{1-6}sulfonilamino, alquilC_{1-6}sulfonil(alquilC_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilC_{1-6}sulfamoilo, bis(alquilC_{1-6})sulfamoilo, alcanoilC_{1-6}amino, alcanoilC_{1-6}(alquilC_{1-6})amino, carbamoilo, alquilC_{1-6}carbamoilo y bis(alquilC_{1-6})carbamoilo.

8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 7 en donde R^{19} es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2OH$, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y fenilo.

9. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de cualquiera de
3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-tiourea,
3-(4-metoxifenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
1-[4-[4-[2-(Bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropiltiourea,
1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etiltiourea,
1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)tiourea,

3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
3-ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-etil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea y
3-etil-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

11. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

12. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

13. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

14. Un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

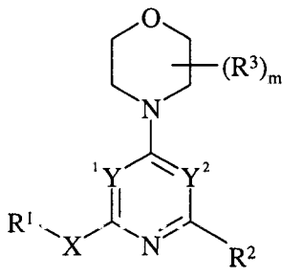
15. Un método para el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades inmunes o enfermedades cardiovasculares en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

RESUMEN

Un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad proliferativa tal como cáncer y particularmente en una enfermedad mediada por una quinasa mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K.

299

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050548

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IINV. C07D239/42 A61K31/505 A61P9/00 A61P11/00 A61P29/00
A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
P,X	WO 2008/023159 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 28 de febrero de 2008 (2008-02-28) mencionada en la solicitud página 1, línea 2 - línea 5 -----	1-17
P,X	WO 2007/080382 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE KURT GORDON [GB]; F) 19 de julio de 2007 (2007-07-19) página 1, línea 2 - línea 6; reivindicación 1 -----	1-17
P,X	WO 2008/023180 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 28 de febrero de 2008 (2008-02-28) mencionada en la solicitud página 1, línea 2 - línea 5; reivindicación 1 ----- -/--	1-17

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
9 de octubre de 2008	16/10/2008
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Gebbina, Mario

300

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050548

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	GB 2 431 156 A (PIRAMED LTD [GB]) 18 de abril de 2007 (2007-04-18) reivindicaciones 3,11	1-17
A	WO 2006/005914 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BAILEY JOHN PETER [GB];) 19 de enero de 2006 (2006-01-19) página 6, línea 11 - línea 15; reivindicación 1	1-17
A	WO 2006/005915 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]) 19 de enero de 2006 (2006-01-19) página 6, línea 1 - línea 4; reivindicación 1	1-17
A	WO 2006/005918 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]) 19 de enero de 2006 (2006-01-19) página 6, línea 1 - línea 4	1-17
A	WO 2006/053227 A (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; SUN LIJUN [US]; KOSTIK ELENA [US]; PF) 18 de mayo de 2006 (2006-05-18) página 168; reivindicación 1; ejemplo 8	1
A	WO 2007/066102 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]; ROBINS) 14 de junio de 2007 (2007-06-14) página 6, línea 17 - línea 20; reivindicación 1	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/050548

Recuadro II **Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n^{os}:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Las reivindicaciones 14-15 se relacionan con un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, la búsqueda se ha basado en los efectos alegados de los compuestos.

2. ☐ Las reivindicaciones n^{os}:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones n^{os}:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III **Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)**

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.

2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.

3. ☐ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n^{os}:

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n^{os}:

Indicación en cuanto a la protesta

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo estabecido para ello.

☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional Nº PCT/GB2008/050548

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2008023159 A	28-02-2008	US 2008171743 A1	17-07-2008
		UY 30559 A1	31-03-2008
WO 2007080382 A	19-07-2007	AU 2007204208 A1	19-07-2007
WO 2008023180 A	28-02-2008	NINGUNO	
GB 2431156 A	18-04-2007	NINGUNO	
WO 2006005914 A	19-01-2006	AT 400570 T	15-07-2008
		AU 2005261551 A1	19-01-2006
		BR PI0513058 A	22-04-2008
		CA 2571748 A1	19-01-2006
		CN 101014590 A	08-08-2007
		EP 1768978 A1	04-04-2007
		JP 2008505875 T	28-02-2008
		US 2008058332 A1	06-03-2008
WO 2006005915 A	19-01-2006	AU 2005261552 A1	19-01-2006
		BR PI0513050 A	22-04-2008
		CA 2571750 A1	19-01-2006
		CN 101010318 A	01-08-2007
		EP 1773824 A1	18-04-2007
		JP 2008505876 T	28-02-2008
WO 2006005918 A	19-01-2006	AR 049712 A1	30-08-2006
		AU 2005261555 A1	19-01-2006
		BR PI0513056 A	22-04-2008
		CA 2571756 A1	19-01-2006
		CN 101010317 A	01-08-2007
		EP 1778681 A1	02-05-2007
		JP 2008505877 T	28-02-2008
		US 2008051401 A1	28-02-2008
		UY 29009 A1	24-02-2006
WO 2006053227 A	18-05-2006	AU 2005304393 A1	18-05-2006
		CA 2586870 A1	18-05-2006
		EP 1819341 A2	22-08-2007
		JP 2008519850 T	12-06-2008
WO 2007066102 A	14-06-2007	NINGUNO	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/42 A61K31/505 A61P9/00 A61P11/00 A61P29/00
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

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2008/023159 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 28 February 2008 (2008-02-28) cited in the application page 1, line 2 - line 5	1-17
P,X	WO 2007/080382 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE KURT GORDON [GB]; F) 19 July 2007 (2007-07-19) page 1, line 2 - line 6; claim 1	1-17
P,X	WO 2008/023180 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 28 February 2008 (2008-02-28) cited in the application page 1, line 2 - line 5; claim 1	1-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 October 2008	16/10/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, Marc

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050548

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 431 156 A (PIRAMED LTD [GB]) 18 April 2007 (2007-04-18) claims 3,11	1-17
A	WO 2006/005914 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BAILEY JOHN PETER [GB];) 19 January 2006 (2006-01-19) page 6, line 11 - line 15; claim 1	1-17
A	WO 2006/005915 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]) 19 January 2006 (2006-01-19) page 6, line 1 - line 4; claim 1	1-17
A	WO 2006/005918 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]) 19 January 2006 (2006-01-19) page 6, line 1 - line 4	1-17
A	WO 2006/053227 A (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; SUN LIJUN [US]; KOSTIC ELENA [US]; PR) 18 May 2006 (2006-05-18) page 188; claim 1; example 8	1
A	WO 2007/066102 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]; ROBINS) 14 June 2007 (2007-06-14) page 6, line 17 - line 20; claim 1	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/050548

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all *required additional search fees* were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this *International search report* covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

306

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/050548

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008023159 A	28-02-2008	US 2008171743 A1	17-07-2008
		UY 30559 A1	31-03-2008
WO 2007080382 A	19-07-2007	AU 2007204208 A1	19-07-2007
WO 2008023180 A	28-02-2008	NONE	
GB 2431156 A	18-04-2007	NONE	
WO 2006005914 A	19-01-2006	AT 400570 T	15-07-2008
		AU 2005261551 A1	19-01-2006
		BR PI0513059 A	22-04-2008
		CA 2571748 A1	19-01-2006
		CN 101014590 A	08-08-2007
		EP 1768978 A1	04-04-2007
		JP 2008505875 T	28-02-2008
		US 2008058332 A1	06-03-2008
WO 2006005915 A	19-01-2006	AU 2005261552 A1	19-01-2006
		BR PI0513050 A	22-04-2008
		CA 2571750 A1	19-01-2006
		CN 101010318 A	01-08-2007
		EP 1773824 A1	18-04-2007
		JP 2008505876 T	28-02-2008
WO 2006005918 A	19-01-2006	AR 049712 A1	30-08-2006
		AU 2005261555 A1	19-01-2006
		BR PI0513056 A	22-04-2008
		CA 2571756 A1	19-01-2006
		CN 101010317 A	01-08-2007
		EP 1778681 A1	02-05-2007
		JP 2008505877 T	28-02-2008
		US 2008051401 A1	28-02-2008
		UY 29009 A1	24-02-2006
WO 2006053227 A	18-05-2006	AU 2005304393 A1	18-05-2006
		CA 2586870 A1	18-05-2006
		EP 1819341 A2	22-08-2007
		JP 2008519850 T	12-06-2008
WO 2007066102 A	14-06-2007	NONE	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-014081- -00000-0000

Fecha: 2010-02-09 16:54:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 306

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 14081
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/05048
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3548

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 MAR. 2010
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 14081
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/05048
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3549

Como resultado del examen de forma, realicado 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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 MAR. 2010
adpa11