

AS: 89.964

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF: Expediente No. 03 001-310 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
a favor de ASTRAZENECA AB

Titulada: DERIVADOS DE PIRIMIDINA

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción del inglés al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones).
2. Traducción del inglés al castellano del examen preliminar efectuado por la IPEA.

De la señora jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Marzo 13, 2003
CPB/hsr

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
17 de Enero de 2002 (17.01.2002)

(10) Número Internacional de Publicación

PCT

WO 02/04429 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: CO7D 238/12, 403/04, 403/12, 401/12, A81K 31/505, A81P 35/00

SK10 4TG (GB). HEATON, David, William [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB01/03084

(74) Apoderados: BRYANT, Tracey et al; Astrazeneca, Global Intellectual Property, Alderley Park, Macclesfield, P.O. Box 272, Macclesfield, Cheshire, SK10 4GR (GB)

(22) Fecha de Presentación Internacional:
6 de julio de 2001 (06.07.2001)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0016877.3 11 de julio de 2000 (11.07.2000) GB

(81) Países destinatarios (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertälje (SE)

(84) Países destinatarios (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 8LN (GB)

(72) Inventores, e

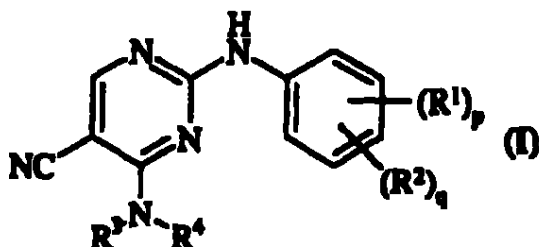
(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos únicamente): THOMAS, Andrew, Peter [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). NEWCOMBE, Nicholas, Jhon [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire

publicada:

- con informe internacional de búsqueda

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

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIMIDINA



(57) Extracto: Compuestos de fórmula (I) en donde R¹, p, R², q, R³ y R⁴ son como se definen en el documento, y se describen sales de aceptación farmacéutica y ésteres hidrolizables *in vivo*. También se describen procesos para su preparación y su empleo como medicamentos, particularmente medicamentos para producir un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como un hombre.

WO 02/04429 A1

67
0061

DERIVADOS DE PIRIMIDINA

La invención se refiere a derivados de pirimidina, o a sales de aceptación farmacéutica o a sus ésteres hidrolizables *in vivo*, los cuales poseen actividad inhibidora del ciclo celular y, en consecuencia, son útiles por su actividad anti-proliferación celular (tal como anti-cáncer) y, por lo tanto, son útiles en métodos de tratamiento del organismo humano o animal. La invención concierne asimismo a procesos para la manufactura de dichos derivados de pirimidina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la manufactura de medicamentos de empleo en la producción de un efecto anti-proliferación celular en un animal de sangre caliente como el hombre.

Una familia de proteínas intracelulares llamadas ciclinas juega un papel central en el ciclo celular. La síntesis y degradación de ciclinas está estrechamente controlada de tal modo que su nivel de expresión fluctúa durante el ciclo celular. Ciclinas enlazan serina/treonina quinasas dependientes de ciclina (CDKs) y esta asociación es esencial para actividad CDK (tal como CDK1, CDK2, CDK4 y/o CDK6) en la célula. Aunque los detalles precisos de cómo cada uno de estos factores se combinan para regular la actividad CDK son poco comprendidos, el balance entre los dos estipulará si la célula avanzará o no a través del ciclo celular.

La reciente convergencia de la investigación de oncogenes y genes supresores de tumores ha identificado la regulación de entrada en el ciclo celular como un punto de control clave de mitogenesis en tumores. Más aún, las CDKs parecen estar corriente abajo de un número de rutas de señalización de oncógenes. La disregulación de la actividad CDK mediante sobre-regulación de ciclinas y/o delección de inhibidores endógenos parece ser un eje importante entre rutas de señalización mitogénicas y proliferación de células tumorales.

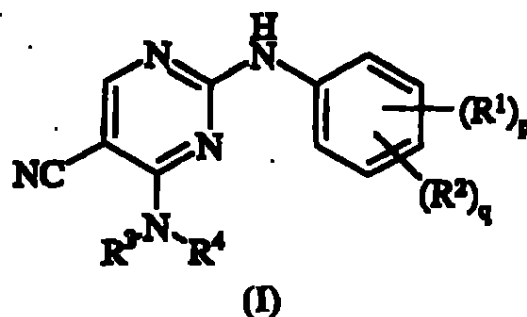
En consecuencia, se ha reconocido que un inhibidor de quinasas de ciclo celular, particularmente inhibidores de CDK2, CDK4 y/o CDK6 (que operan en la fase S, G1-S y fase G1-S respectivamente) debe ser útil como

68 0065

un inhibidor selectivo de proliferación celular, como crecimiento de células cancerosas de mamífero.

La presente invención se basa en el descubrimiento que, sorprendentemente, ciertos compuestos de pirimidina inhiben los efectos de quinasas de ciclo celular mostrando selectividad para CDK2, CDK4 y CDK6 y, por lo tanto, poseen propiedades de anti-proliferación celular. Se espera que dichas propiedades sean útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con ciclos celulares aberrantes y proliferación celular tales como cánceres (tumores sólidos y leucemias), desórdenes fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales.

En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo;

p es 0 a 4; donde los valores de R^1 pueden ser iguales o diferentes;

R^2 es sulfamoilo o un grupo B-E-;

q es 0 a 2; donde los valores de R^2 pueden ser iguales o diferentes; y donde $p + q = 1$ a 5;

R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-6} cicloalquilo; donde R^3 puede sustituirse opcionalmente sobre carbono por uno o más M;

69

0086

R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-5} cicloalquilo, o heterociclilo; donde R^4 puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Z;

o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico sustituido opcionalmente sobre carbono por uno o más M; donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q;

B se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-5} cicloalquilo, C_{3-5} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenilo, un grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde B puede sustituirse opcionalmente sobre carbono por uno o más D; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)- o -N(R^a)SO₂-; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más D y r es 1 a 2;

D se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N-(C_{1-6} alquil)amino, N,N-(C_{1-6} alquil)₂ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N-(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a, donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N-(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N-(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo; donde D puede sustituirse opcionalmente sobre carbono por uno o más V;

M se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N-(C_{1-6} alquil)amino, N,N-(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, N-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N-(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a, donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N-(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N-(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, C_{3-5} cicloalquilo, fenilo o un

6
10 0057

grupo heterocíclico; donde M puede sustituirse opcionalmente sobre carbono por uno o más P; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de T;

P, X y V se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; y

G, Q, T y Z se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, bencilo, benziloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo donde G, Q y T pueden opcionalmente sustituirse independientemente sobre carbono por uno o más X; o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

En esta especificación el término "alquilo" incluye los dos grupos alquilo de cadena recta y ramificada pero referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos de la versión de cadena recta únicamente. por ejemplo, "C₁₋₆alquilo" incluye C₁₋₄alquilo, C₁₋₃alquilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. No obstante, referencias a grupos alquilo individuales tales como 'propilo' son específicos de la versión de cadena recta únicamente y referencias a grupos individuales alquilo de cadena ramificada tales como 'isopropilo' son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenilC₁₋₆alquilo" incluye fenilC₁₋₄alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Donde sustituyentes opcionales se eligen de "uno o más" grupos hay que entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se están

71 X
0008

eligiendo de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se están eligiendo de dos o más de los grupos especificados.

Un "grupo heterocíclico" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, salvo que se especifique lo contrario, estar enlazado a carbono o nitrógeno, en donde un grupo $-CH_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-C(O)-$, un átomo de nitrógeno en el anillo puede llevar opcionalmente un grupo C_{1-6} alquilo y formar un compuesto cuaternario o un átomo de nitrógeno en el anillo y/o de azufre pueden oxidarse opcionalmente para formar el N-óxido y/o los S-óxidos. Ejemplos y valores apropiados del término "grupo heterocíclico" son morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo; tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5 dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, *N*-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolina-*N*-óxido. Preferiblemente un "grupo heterocíclico" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, puede, salvo que se especifique lo contrario, estar enlazado a carbono o nitrógeno, un grupo $-CH_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-C(O)-$ y un átomo de azufre en el anillo puede oxidarse opcionalmente para formar S-óxidos. Más preferiblemente un "grupo heterocíclico" es tetrahidrofurilo, piridilo, pirrolidinonilo, morfolino, imidazolilo, piperidinilo o pirrolidinilo. Particularmente un "grupo heterocíclico" es tetrahidrofurilo o morfolino. En otro aspecto de la invención, Particularmente un "grupo heterocíclico" es morfolino, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piridilo, imidazolilo, piperazinilo, pirrolidinilo, triazolilo, dioxanilo y dioxolanilo.

Donde R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico" dicho "anillo heterocíclico" es un anillo

92 0089

saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, mono o bíciclico que contiene 4 a 12 átomos, uno de cuyos átomos es el átomo de nitrógeno al cual R^3 y R^4 se unen, y los otros átomos son todos ya sea átomos de carbono o son átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno, donde un grupo $-CH_2-$ puede opcionalmente remplazarse por un grupo $-C(O)-$, un átomo de nitrógeno de anillo puede llevar opcionalmente un grupo C_{1-6} alquilo y formar un compuesto cuaternario o un nitrógeno de anillo y/o un átomo de azufre de anillo puede oxidarse opcionalmente para formar un óxido *N*- y/o *S*-. Se apreciará que donde R^3 y R^4 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un "anillo heterocíclico" este átomo de nitrógeno no es cuaternizado, es decir, se forma un compuesto neutro. Ejemplos y valores adecuados del término "grupo heterocíclico" son acetidinilo, morfolino, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo y triazolilo. Preferiblemente "grupo heterocíclico" es morfolino. En otro aspecto de la invención, preferiblemente el "grupo heterocíclico" es morfolino, piperidino, pirrolidin-1-ilo o piperazin-1-ilo.

Un "heterociclilo" es un anillo saturado mono o bíciclico que contiene 4 a 12 átomos de los cuales por lo menos un átomo es escogido de nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden, a menos que se especifique de otra manera, ser enlazados con carbono o nitrógeno, donde un grupo $-CH_2-$ puede remplazarse opcionalmente por un $-C(O)-$ y un átomo de azufre de anillo puede opcionalmente oxidarse para formar (el) *S*-óxido(s). Ejemplos del término "heterociclilo" son morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, homo piperazinilo, tetra-hidropirranilo, 2-pirrolidona y 4-tiazolidona. En un aspecto de la invención un "heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado que contiene 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, puede, a menos que se especifique de otra manera, ser enlazado con carbono o nitrógeno, un grupo

73

8870

-CH₂- puede remplazarse opcionalmente por un -C(O)- y un átomo de azufre de anillo puede oxidarse opcionalmente para formar (el) S-óxido(s). En otro aspecto de la invención un "heterociclilo" es tetrahydrofurilo.

Un ejemplo de "C₁₋₆alcanoiloxi" es acetoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxycarbonil" incluyen C₁₋₄alcoxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*-butoxycarbonilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxi" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alcanoilamino" incluyen formamido, acetamida y propionilamino. Ejemplos de "C₁₋₆alquilS(O)_a", donde *a* es 0 a 2" incluyen C₁₋₄alquilsulfonilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "C₁₋₆alquilS(O)_r", donde *r* es 1 a 2" incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcanoil" incluyen C₁₋₄alcanoilo, propionilo y acetilo. Ejemplos de "N-C₁₋₆alquilamino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino" incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etil-N-metilamino. Ejemplos de "C₂₋₆alquenil" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de "C₁₋₆alquinil" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₆alquil)sulfamoil" son N-(metil)sulfamoilo y N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoil" son N,N-(dimetil)sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₆alquil)carbamoil" son N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoil" son N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "C₃₋₈cicloalquil" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico)C₁₋₆alquil" incluyen piridilmetilo, 3-morfolinopropilo y 2-pirimid-2-iletilo. Ejemplos de "C₃₋₈ciclo-alquilC₁₋₆alquil" son ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclo-propilpropilo y ciclohexiletilo.

Una sal adecuada de aceptación farmacéutica de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención el cual es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por

74 1-D
buz

ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente, una sal adecuada de aceptación farmacéutica de un compuesto de la invención el cual es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula (I).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster de aceptación farmacéutica el cual se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Ésteres adecuados de aceptación farmacéutica para carboxi incluyen ésteres C₁₋₆alcoximetilo por ejemplo ésteres metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloximetilo, por ejemplo ésteres pivaloiloximetilo, ftalidilo, ésteres C₃₋₆cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxolen-N-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-N-2-onilmetilo; y ésteres C₁₋₆alcoxycarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxí incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres α -aciloxialquilo y compuestos relacionados los cuales como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el grupo hidroxí original. Ejemplos de éteres aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos de formación de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxí incluyen alcanoilo, benzoilo,

75 /
0022

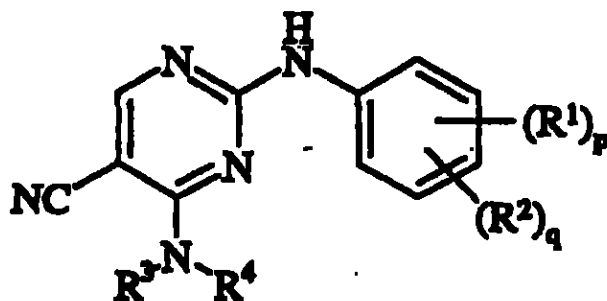
fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcoxycarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazin-1-ilo enlazados a partir de un átomo de nitrógeno de anillo mediante un grupo de metileno en la posición 3- o 4- del anillo benzoilo.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E- y Z-), y se debe entender que la invención incluye todos estos isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos que poseen actividad inhibitoria de CDK.

La invención se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibitoria de CDK.

Se debe entender también que algunos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención incluye todas estas formas solvatadas que poseen actividad inhibitoria de CDK.

De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

En donde:

R¹ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquenil o C₂₋₆alquinilo;

p es 0-4; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes;

R² es sulfamoilo o un grupo B-E-;

76 12
6073

q es 0 a 2; donde los valores de R^2 pueden ser iguales o diferentes y donde $p + q = 1$ a 5;

R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} cicloalquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} cicloalquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M;

o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido en carbono por uno o más M; donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q;

B se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenilo, un grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo se sustituyen opcionalmente en carbono por uno o más D; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^a)-$ o $-N(R^a)SO_2-$; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más D y r es 1 a 2;

D se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxicarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$; donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

77
H3
0013

M se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilanolino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a, donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₃₋₈cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; donde M puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de P; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de T; y

P y V se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo;

G, Q y T se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, bencilo, bencil-oxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; y o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

Valores preferidos de R¹, R², R³, R⁴, p y q son como sigue. Dichos valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas aquí anterior o posteriormente.

Preferiblemente R¹ es halo o C₁₋₂alquilo.

Más preferiblemente R¹ es flúor, cloro o metilo.

Particularmente R¹ es flúor o cloro.

78

Preferiblemente p es 0 a 2; donde los valores de R^1 pueden ser iguales o diferentes.

Más preferiblemente p es 0 o 1.

En un aspecto de la invención preferiblemente p es 0.

En otro aspecto de la invención preferiblemente p es 1.

En un aspecto adicional de la invención preferiblemente p es 2; donde los valores de R^1 pueden ser iguales o diferentes.

Preferiblemente cuando p es 1; R^1 es meta al grupo amino en la anilina de fórmula (I).

Preferiblemente R^2 es sulfamoilo o un grupo B-E-; donde

B se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo se sustituyen opcionalmente en carbono por uno o más D; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es $-N(R^A)SO_2-$; donde R^A es hidrógeno;

D se selecciona independientemente de halo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi o $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$; y

G es C_{1-4} alquilo.

Más preferiblemente R^2 es sulfamoilo o un grupo B-E-; donde

B se selecciona de C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo se sustituyen opcionalmente en carbono por uno o más D;

E es $-N(R^A)SO_2-$; donde R^A es hidrógeno;

D se selecciona independientemente de hidroxilo o $N-(C_{1-6}alquil)amino$.

Particularmente R^2 se selecciona de sulfamoilo, $N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)sulfamoilo$, $N-(3-(N-isopropilamino)propil)sulfamoilo$ o $N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoilo$.

77
0076

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R^2 es sulfamoilo o un grupo B-E-;

B se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenil-, C_{2-6} alquinilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde B puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más D; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es $-S(O)_r-$ o $-N(R^a)SO_2-$; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

D se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxil, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino y C_{1-6} alquil $S(O)_a$ donde a es 0 a 2; donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

V se selecciona de hidroxil y dimetilamino; y

G se selecciona de C_{1-4} alquilo.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^2 es sulfamoil o un grupo B-E-;

B se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, 2,2-dimetilpropilo, pentilo, alilo, 2-propinilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, 1,4-dioxan-2-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, 2-1,3,4-triazol-2-iletilo, 2-piperidinoetilo, 2-pirid-2-iletilo, 2-pirid-4-iletilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 2-imidazol-4-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 3-piperidinopropil o tetrahidrofur-2-ilmetilo; donde B puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más D; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es $-S(O)_r-$ o $-N(R^a)SO_2-$; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquil y r es 2;

D se selecciona independientemente de flúor, ciano, hidroxil, amino, metilo, metoxi, etoxi, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamida, etiltio y mesilo; donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

80
1079

V se selecciona de hidroxí y dimetilamino; y

G se selecciona de etilo.

En otro aspecto de la invención, particularmente R^2 es sulfamoilo, mesilo, etilsulfonilo, 2-etoxietilsulfonilo, propilsulfonilo, 3-isopropilaminopropilsulfonilo, 4-isopropilaminobutilsulfonilo, *N*-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(pirid-3-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(pirid-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(1,4-dioxan-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2-metoxietil)sulfamoilo, *N*-2-etiltioetil)sulfamoilo, *N*-(2-morfolinoetil)sulfamoilo, *N*-(2-piperidinoetil)sulfamoilo, *N*-(2-pirid-2-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-imidazol-4-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-isopropilaminoetil)sulfamoilo, *N*-(2-mesiletíl)sulfamoilo, *N*-[2-(2-hidroxietoxi)etilsulfamoilo, *N*-[2-(1-etilpirrolidin-2-il)etil)sulfamoilo, *N*-(2-pirid-2-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-dietilaminoetil)sulfamoilo, *N*-(2-pirid-4-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-acetamidoetil)sulfamoilo, *N*-(2-dimetilaminoetil)sulfamoilo, *N*-2-[(5-metil-1,3,4-triazol-2-il)etil]sulfamoilo, *N*-(2-hidroxietil)sulfamoilo, *N*-(2-cianoetil)sulfamoilo, *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2-metoxietil)-*N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, *N*-(3-hidroxí-2,2-dimetilpropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropilaminopropil)sulfamoilo, *N*-(3-metoxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-imidazol-1-ilpropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxí-3-aminopropil)sulfamoilo, *N*-(3-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-etoxipropil)sulfamoilo, *N*-[3-(2-dimetilaminoetil)propil]sulfamoilo, *N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxí-3-piperidinopropil)sulfamoilo, *N*-(3-piperidinopropil)-*N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxibutil)sulfamoilo, *N*-(pentil)sulfamoilo, *N*-(5-hidroxipentil)sulfamoilo, *N*-(alil)sulfamoilo o *N*-(2-propinil)sulfamoilo.

Preferiblemente E es $-NHSO_2-$.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente E es $-NHSO_2-$, $-N(Me)SO_2-$ o $-SO_2-$.

Preferiblemente q es 0 ó 1.

En un aspecto de la invención preferiblemente q es 0.

En otro aspecto de la invención preferiblemente q es 1.

81
12
0028

En un aspecto adicional de la invención preferiblemente q es 2; donde los valores de R^2 pueden ser iguales o diferentes.

Preferiblemente $p + q = 1$ o 2.

Más preferiblemente $p + q = 1$.

Preferiblemente cuando q es 1; R^2 es meta o para al grupo amino en la anilina de fórmula (I).

Más preferiblemente cuando q es 1; R^2 es para el grupo amino en la anilina de fórmula (I).

Preferiblemente R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M ; y

R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquenilo o C_{1-6} alquinilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M ;

o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido en carbono por uno o más M ; donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción $-NH-$ ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q .

Más preferiblemente R^3 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M ; y

R^4 es C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alquenilo; donde dicho C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alquenilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M ;

o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico; donde

M se selecciona independientemente de halo, ciano, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo o un grupo heterocíclico.

Particularmente R^3 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

R^4 es C_{1-4} alquilo o C_{2-4} alquenilo; donde dicho C_{1-4} alquilo o C_{2-4} alquenilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M ;

o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman morfolino; donde:

82
f
0079

M se selecciona independientemente de flúor, ciano, metoxi, etoxi, etoxicarbonilo o morfolino.

Más particularmente R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman morfolino, *i*-butilamino, etilamino, 2-fluoroetilamino, 3-etoxipropilamino, butilamino, (*N*-metil)alilamino, (*N*-metil)etoxicarbonilmetilamino, (*N*-metil)-2-cianoetilamino, *N,N*-dietilamino, (*N*-metil)-2-metoxietilamino, 2,2,2-trifluoroetilamino, *N,N*-di(2-cianoetil)amino o 3-morfolinopropilamino.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R³ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo; donde R³ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R⁴ es C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo o C₃₋₈ cicloalquilo; donde R⁴ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M;

o R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido en carbono por uno o más M; donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q;

M se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆ alcoxicarbonilo, C₃₋₈cicloalquilo o un grupo heterocíclico; donde M puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de P;

P y X se seleccionan independientemente de hidroxilo y metoxi; y

Q se selecciona de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo o C₁₋₄ alcoxicarbonilo; donde G puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más X.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R³ es hidrógeno, metilo o etilo; donde R³ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R⁴ es metilo, etilo, butilo, isobutilo, propilo, alilo, 2-propinilo, ciclopropilo o ciclohexilo; donde R⁴ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M;

o R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman morfolino, piperidino, pirrolidin-1-ilo o piperazin-1-ilo opcionalmente

83

14
0028

sustituido en carbono por uno o más M; donde dicho piperazin-1-ilo puede sustituirse opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado de Q;

M se selecciona independientemente de flúor, ciano, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, butoxycarbonilo, ciclopropilo, tetrahydrofurilo, piridilo, imidazolilo, dioxolanilo o morfolino; donde M puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de P;

P y X se seleccionan independientemente de hidroxilo y metoxi; y

Q se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, etilsulfonilo o etoxycarbonilo; donde G puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más X.

Particularmente R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman isobutilamino, etilamino, 2-fluoroetilamino, 3-etoxipropilamino, butilamino, 2,2,2-trifluoroetilamino, 3-morfolinopropilamino, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, ciclohexilamino, tetrahydrofur-2-ilmetilo, 2-dimetilaminoetilamino, cianometilamino, pirid-3-ilmetilamino, butoxycarbonilmetilamino, 2-(metoxycarbonil)etilamino, 2-hidroxietilamino, metilamino, 2-propinilamino, 2-metoxietilamino, 2-imidazol-4-iletilamino, 2-(2-hidroxietoxi)etilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2,2-dimetildioxolan-4-ilmetilamino, propilamino, N-metil-N-aliloamino, N-metil-N-etoxycarbonilmetilamino, N-metil-N-(2-cianoetil)amino, dietilamino, N-metil-N-(2-metoxietil)amino, bis-(2-cianoetil)amino, N-etil-N-ciclohexilamino, N-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)amino, N-metil-N-(2-propinil)amino, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilpiperidino, piperidino, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-etilsulfonilpiperazin-1-ilo, 4-etoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, y 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.

Consecuentemente en un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ilustró arriba donde:

p es 0;

R² es sulfamoilo o un grupo B-E; donde

84
20
6431

B se selecciona de C₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆ alquilo; donde dicho C₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo se sustituyen opcionalmente en carbono por uno o más D;

E es -N(R^a)SO₂-; donde R^a es hidrógeno;

D se selecciona independientemente de hidroxí o N-(C₁₋₆alquil)amino;

q es 1;

R³ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo; donde dicho C₁₋₆alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R⁴ es C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alquenilo; donde dicho C₁₋₆alquilo o C₂₋₆alquenilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más M;

o R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico; en donde

M se selecciona independientemente de halo, ciano, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆alcoxycarbonil o un grupo heterocíclico;

o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

Consecuentemente en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ilustró arriba donde:

p es 0;

R² es sulfamoilo, N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)sulfamoilo, N-(3-(N-isopropilamino)propil)sulfamoilo o N-(tetrahydrofur-2-ilmetil) sulfamoilo;

q es 1;

R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman morfolino, *i*-butilamino, etilamino, 2-fluoroetilamino, 3-etoxipropilamino, butilamino, (N-metil)aliloamino, (N-metil)etoxycarbonilmetilamino, (N-metil)-2-cianoetilamino, N,N-dietilamino, (N-metil)-2-metoxietilamino, 2,2,2-trifluoroetilamino, N,N-di-(2-cianoetil)amino o 3-morfolinopropilamino; o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

Consecuentemente, en otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ilustró arriba); donde:

p es 0.

85
2+
0032

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R^2 es sulfamoilo o un grupo B-E-;

B se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde B puede sustituirse opcionalmente sobre carbono por uno o más D; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es $-S(O)_r-$ o $-N(R^a)SO_2-$; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

D se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$ y $C_{1-6}alquilS(O)_a$ donde a es 0 a 2; donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

V se selecciona de hidroxilo y dimetilamino;

G se selecciona de C_{1-4} alquilo;

q es 1;

R^3 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; donde R^3 puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} cicloalquilo; donde R^4 puede sustituirse opcionalmente por uno o más M;

o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido en carbono por uno o más M; donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q;

M se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{3-8} cicloalquilo o un grupo heterocíclico; donde M puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de P;

P y X se seleccionan independientemente de hidroxilo y metoxi;

Q se selecciona de C_{1-4} alquilo, $C_{1-4}alquilsulfonilo$ o $C_{1-4}alcoxycarbonilo$; donde G puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más X;

86
72
0033

o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

Consecuentemente en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ilustró arriba); donde:

p es 0;

R² es sulfamoilo o un grupo B-E-;

B se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, 2,2-dimetilpropilo, pentilo, alilo, 2-propinilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, 1,4-dioxan-2-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, 2-1,3,4-triazol-2-iletilo, 2-piperidinoetilo, 2-pirid-2-iletilo, 2-pirid-4-iletilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 2-imidazol-4-iletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 3-piperidinopropilo o tetrahidrofur-2-ilmetilo; donde B puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más D; y donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es -S(O)_r- o -N(R^a)SO₂-; donde R^a es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y r es 2;

D se selecciona independientemente de flúor, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, etoxi, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamida, etiltio y mesilo; donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

V se selecciona de hidroxilo y dimetilamino;

G se selecciona de etilo;

q es 1;

R³ es hidrógeno, metilo o etilo; donde R³ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R⁴ es metilo, etilo, butilo, isobutilo, propilo, alilo, 2-propinilo, ciclopropilo o ciclohexilo; donde R⁴ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M;

o R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman morfolino, piperidino, pirrolidin-1-ilo o piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido en carbono por uno o más M; donde dicho piperazin-1-ilo puede sustituirse opcionalmente en nitrógeno por un grupo seleccionado de Q;

87
73
008

M se selecciona independientemente de flúor, ciano, hidroxí, metilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclopropilo, tetrahidrofurilo, piridilo, imidazolilo, dioxolanilo o morfolino; donde M puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de P;

P y X se seleccionan independientemente de hidroxí y metoxi; y

Q se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, etilsulfonilo o etoxicarbonilo; donde G puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más X;

o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

Consecuentemente, en otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) (como se ilustró arriba); donde:

p es 0;

R² es sulfamoilo, mesilo, etilsulfonilo, 2-etoxietilsulfonilo, propilsulfonilo, 3-isopropilaminopropilsulfonilo, 4-isopropilaminobutilsulfonilo, N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(pirid-3-ilmetil)sulfamoilo, N-(pirid-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(metil)sulfamoilo, N-(2-metoxietil)sulfamoilo, N-(2-etiltioetil)sulfamoilo, N-(2-morfolinoetil)sulfamoilo, N-(2-piperidinoetil)sulfamoilo, N-(2-pirid-2-iletíl)sulfamoilo, N-(2-pirrolidin-1-iletíl)sulfamoilo, N-(2-imidazol-4-iletíl)sulfamoilo, N-(2-isopropilaminoetil)sulfamoilo, N-(2-mesiletíl)sulfamoilo, N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, N-[2-(1-etilpirrolidin-2-il)etil]sulfamoilo, N-(2-pirid-2-iletíl)sulfamoilo, N-(2-dietilaminoetil)sulfamoilo, N-(2-pirid-4-iletíl)sulfamoilo, N-(2-acetamidoetil)sulfamoilo, N-(2-dimetilaminoetil)sulfamoilo, N-2-[(5-metil-1,3,4-triazol-2-il)etil]sulfamoilo, N-(2-hidroxietil)sulfamoilo, N-(2-cianoetil)sulfamoilo, N-(2-dietilaminoetil)-N-(metil)sulfamoilo, N-(2-metoxietil)-N-(metil)sulfamoilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, N-(3-hidroxí-2,2-dimetilpropil)sulfamoilo, N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoilo, N-(3-metoxipropil)sulfamoilo, N-(3-imidazol-1-ilpropil)sulfamoilo, N-(2-hidroxí-3-minopropil)sulfamoilo, N-(3-hidroxipropil)sulfamoilo, N-(3-etoxipropil)sulfamoilo, N-[3-(2-

88

74
0085

dimetilaminoetil)propil]sulfamoilo, *N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoilo, *N*-(3-piperidinopropil)-*N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxibutil)sulfamoilo, *N*-(pentil)sulfamoilo, *N*-(5-hidroxipentil)sulfamoilo, *N*-(alil)sulfamoilo o *N*-(2-propinil)sulfamoilo;

q es 1 y R^2 es para al grupo amino en la anilina de fórmula (I); y

R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman isobutilamino, etilamino, 2-fluoroetilamino, 3-etoxipropilamino, butilamino, 2,2,2-trifluoroetilamino, 3-morfolinopropilamino, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, ciclohexilamino, tetrahidrofur-2-ilmetilo, 2-dimetilaminoetilamino, cianometilamino, pirid-3-ilmetilamino, butoxicarbonilmetilamino, 2-(metoxicarbonil)etilamino, 2-hidroxietilamino, metilamino, 2-propinilamino, 2-metoxietilamino, 2-imidazol-4-iletilamino, 2-(2-hidroxietoxi)etilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2,2-dimetildioxolan-4-ilmetilamino, propilamino, *N*-metil-*N*-aliloamino, *N*-metil-*N*-etoxicarbonilmetilamino, *N*-metil-*N*-(2-cianoetil)amino, dietilamino, *N*-metil-*N*-(2-metoxietil)amino, bis-(2-cianoetil)amino, *N*-etil-*N*-ciclohexilamino, *N*-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)amino, *N*-metil-*N*-(2-propinil)amino, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilpiperidino, piperidino, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-etilsulfonilpiperazin-1-ilo, 4-etoxicarbonilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil) piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipirrolidin-1-ilo;

o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos 1 a 17 o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

89 

0028

En un aspecto adicional de la invención, compuestos preferidos de la invención son los Ejemplos 24, 38, 58, 59, 60, 63, 67, 73, 95 ó 126 o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

Aspectos preferidos de la invención son aquellos que se relacionan con el compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica.

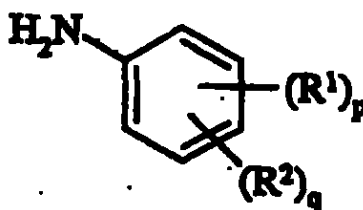
Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo* en cuyo proceso (donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p y q son, a menos que se especifique de otra forma, como se definieron en la fórmula (I)) que comprende:

a) reacción de una pirimidina de fórmula (II):



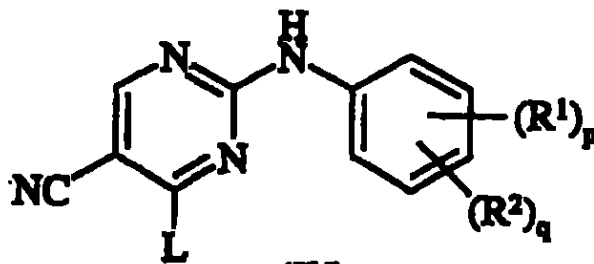
(II)

en donde L es un grupo desplazable; con una anilina de fórmula (III):



(III)

b) hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (IV):



(IV)

en donde L es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (V):

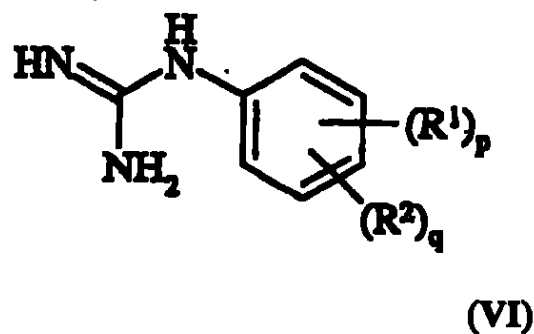


(V)

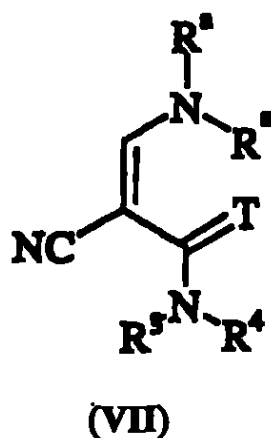
7690
0087

o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

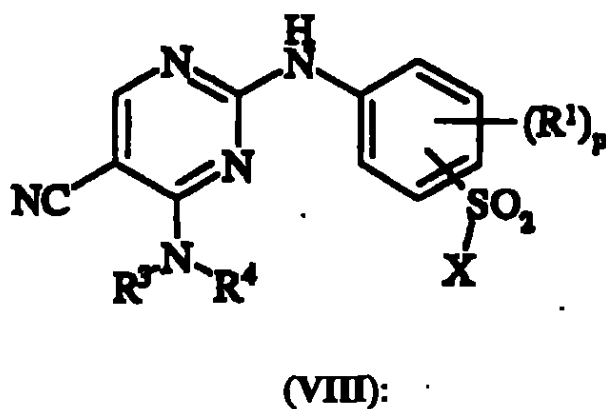


con un compuesto de fórmula (VII):

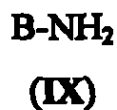


en donde T es O o S; R^a puede ser igual o diferente y se selecciona de C₁-alquilo;

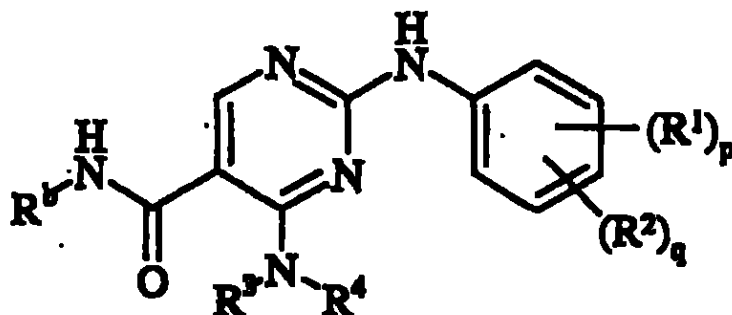
d) para compuestos de fórmula (I) en donde R² es sulfamoilo o un grupo B-E- y E es -NHSO₂-; hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (VIII):



en donde X es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (IX):



e) convertir un compuesto de fórmula (X):



(X)

en donde R^b es hidrógeno o *t*-butilo; en un compuesto de fórmula (I); y posteriormente si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) remover cualesquiera grupos de protección;
- iii) formar su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

L es un grupo desplazable, valores adecuados de L son por ejemplo, un halógeno, un grupo ariloxi (opcionalmente sustituido) o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, fenoxi, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

X es un grupo desplazable, valores adecuados de X son por ejemplo, un grupo halógeno, por ejemplo un grupo flúor, cloro o bromo. Preferiblemente X es flúor.

Preferiblemente T es S.

Las condiciones específicas de reacción para las reacciones de arriba son como sigue.

a) y b) Pirimidinas de fórmula (II) y anilinas de fórmula (III) y pirimidinas de fórmula (IV) y aminas de fórmula (V) pueden hacerse reaccionar conjuntamente:

- i) en presencia de un solvente adecuado por ejemplo una cetona tal como acetona o un alcohol tal como etanol o butanol o un hidrocarburo aromático tal como tolueno o *N*-metil pirrolidina, opcionalmente en presencia de un ácido adecuado por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido fórmico (o un adecuado ácido de Lewis) y a una temperatura en el rango de 0°C a reflujo, preferiblemente reflujo; o

9227

ii) bajo condiciones estándares de Buchwald (por ejemplo ver *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8451; *J. Org. Chem.*, 62, 1568 6066) por ejemplo en presencia de acetato de paladio, en un solvente adecuado por ejemplo un solvente aromático tal como tolueno, benceno o xileno, con una base adecuada por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o una base orgánica tal como potasio-*t*-butóxido, en presencia de un ligando adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura en el rango de 25 a 80°C.

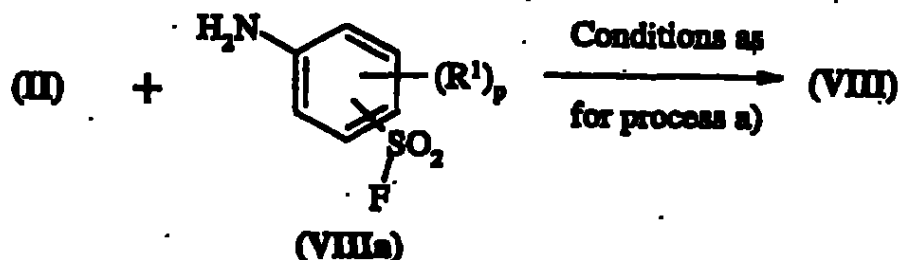
Las pirimidinas de fórmula (II) y (IV) y anilinas de fórmula (III) y aminas de fórmula (V) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan mediante procesos estándares conocidos en el arte.

c) Compuestos de fórmula (VI) y compuestos de fórmula (VII) reaccionan conjuntamente en un solvente adecuado tal como *N*-metilpirrolidinona o butanol a una temperatura en el rango de 100-200°C, preferiblemente en el rango de 150-170°C. La reacción se conduce preferiblemente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, metóxido de sodio o carbonato de potasio.

Los compuestos de fórmula (VI) y (VII) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan mediante procesos estándares conocidos en el arte.

d) Compuestos de fórmula (VIII) y compuestos de fórmula (IX) pueden reaccionar conjuntamente en presencia de una base por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio en presencia de un solvente inerte tal como tolueno o tetrahidrofurano, o en presencia de una base orgánica tal como exceso de (IX) y a una temperatura en el rango de 25 a 80°C.

Los compuestos de fórmula (VIII) en donde X es flúor pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

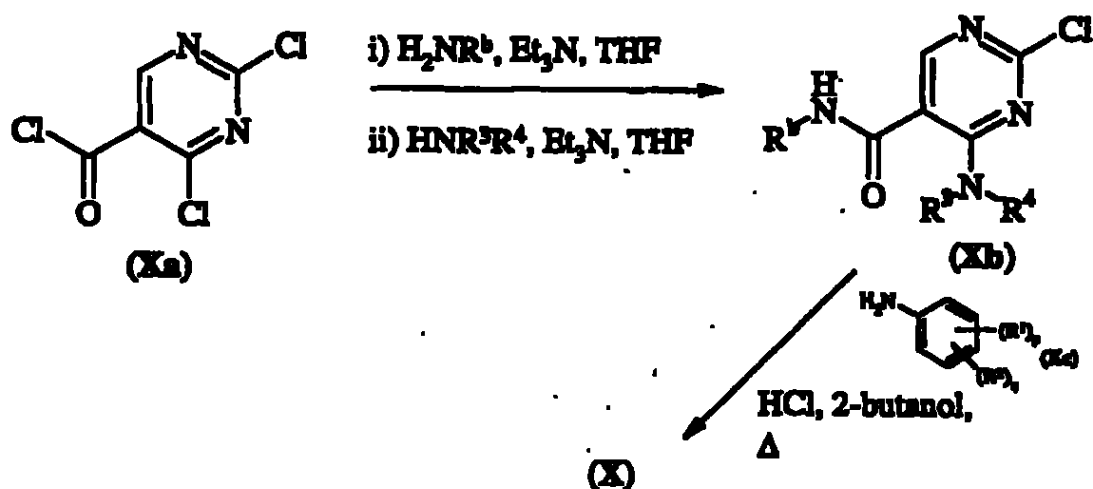


93
0990

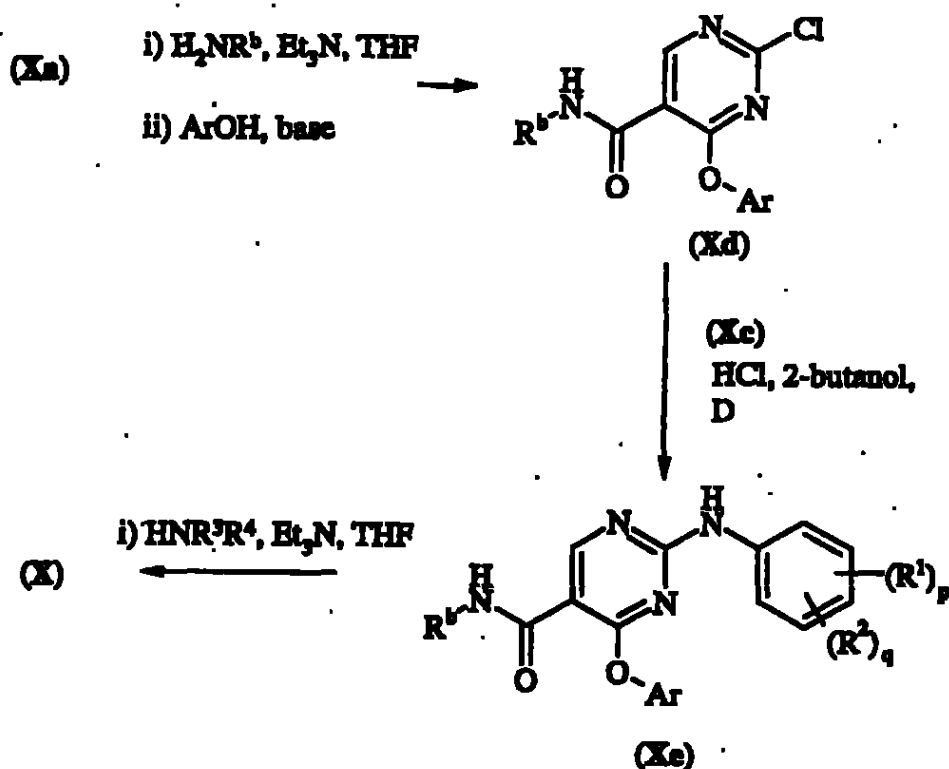
Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (IX) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándares conocidos en el arte.

e) Compuestos de fórmula (X) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) bajo condiciones estándares, por ejemplo en presencia de anhídrido trifluoroacético (donde R^b es hidrógeno) o cloruro de tionilo a una temperatura en el rango de 25 a 100°C.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1 o el esquema 2:



Esquema 1



Esquema 2

20
94
0091

donde Ar es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo.

Los compuestos de fórmula (Xa) y (Xc) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándares conocidos en el arte.

Se apreciará que algunos de los varios sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones estándar de sustitución aromática o generadas mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales ya sea antes o inmediatamente en seguida de los procesos arriba mencionados, y como tales están incluidos en el aspecto de proceso de la invención. 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 el arte químico. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Se apreciará también que algunas de las reacciones aquí mencionadas pueden ser necesarias/deseables para proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Las instancias donde la protección es necesaria o deseable y métodos adecuados de protección se conocen por aquellos expertos en el arte. Grupos de protección convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Green, Grupos

7/95
0032

Protectores en Síntesis Orgánica, John Wiley and Sons, 1991). Consecuentemente, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxil puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones aquí mencionadas.

Un grupo adecuado de protección para un grupo amino o un grupo alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como un grupo acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo un grupo benzilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos de protección varían necesariamente con la escogencia del grupo de protección. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo puede retirarse por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetóxicarbonilo tal como un grupo benzilóxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio en carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris (trifluoroacetato) de boro. Un grupo adecuado de protección alternativo para un grupo primario amino es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede retirarse por tratamiento con una alquil-amina, por ejemplo dimetilamino propilamina, o con hidracina.

Un grupo adecuado de protección para un grupo hidroxil es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos de protección variarán necesariamente con la escogencia del grupo de protección. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo puede retirarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base

22
96
0893

adecuada tal como hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo adecuado de protección para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo que puede retirarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo el cual puede retirarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo el cual puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Los grupos de protección pueden retirarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte químico.

Como se estableció aquí anteriormente los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad anti-proliferación celular tales como actividad anti-cáncer que se considera que procede de la actividad inhibitoria CDK del compuesto. Estas propiedades pueden lograrse, por ejemplo, usando el procedimiento establecido a continuación:

Ensayo

Se han usado las siguientes abreviaturas:

HEPES es *N*-[2-Hidroxietil]piperazina-*N'*-[2-ácido etano sulfónico]

DTT es Ditiotreitól

PMSF es Fluoruro de fenilmetilsulfonilo

Los compuestos se probaron en un ensayo de quinasa *in vitro* en formato de 96 pozos usando Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA – obtenido en Amersham) para medición de incorporación de [γ -33-P]-Adenosina Trifosfato en un sustrato de prueba (GST-Retinoblastoma proteína; GST-Rb). En cada pozo se colocó el compuesto a probarse (diluido en DMSO y agua para corregir las concentraciones) y en pozos de

3/3
97
0094

control ya sea de roscovitina como un control inhibidor o DMSO como un control positivo.

Aproximadamente 0,2µl de enzima CDK2/Ciclina E parcialmente purificada (cantidad dependiente en actividad de enzima) diluida en 25µl de tampón de incubación se agregó a cada pozo y luego 20µl de mezcla de GST-Rb/ATP/ATP33 (que contiene 0,5µg de GST-RB y 0,2µM de ATP y 0,14µCi [γ -33-P]-Adenosina Trifosfato en tampón de incubación), y la mezcla resultante se agitó suavemente, luego se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

A cada pozo se agregó entonces 150µL de solución de detención que contiene (0,8mg/pozo de lecho de Proteína A-PVT SPA (Amersham)), 20pM/pozo de Anti-Glutatión Transferasa, IgG de conejo (obtenida de Sondas Moleculares), 61 mM EDTA y 50 mM HEPES pH 7,5 que contiene 0,05% de azida de sodio.

Las placas se sellaron con selladores de placa Topseal-S, se dejaron durante dos horas y luego se hicieron girar a 2500rpm, 1124xg, durante 5 minutos. Las placas se leyeron en un Topcount durante 30 segundos por pozo.

El tampón de incubación usado para diluir la mezcla de enzima y sustrato contenía 50mM HEPES pH 7.5, 10mM MnCl₂, 1mM DTT, 100µM vanadato de sodio, 100µM NaF, 10mM glicerofosfato de sodio, BSA (1mg/ml final).

Sustrato de prueba

En este ensayo sólo se usó parte de la proteína de retinoblastoma (Science 1987 Marz. 13; 235 (4794):1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.) se usó, fusionada a un marcador GST. Se realizó PCR de genes de retinoblastoma que codifican aminoácidos 379-928 (obtenidos de plásmido de retinoblastoma ATCC pLRbRNL), y la secuencia se clonó en vector de fusión pGEX 2T (Smith D.B. y Johnson, K.S. Gene 67, 31 (1988); que contenía un promotor tac para expresión inducible, gen interno de lac I^q para uso en cualquier

37
98
0095

huésped de E. Coli, y una región de codificación para escisión de trombina obtenida de Pharmacia Biotech) que se usó para amplificar aminoácidos 792-928. Esta secuencia se clonó nuevamente en pGEX 2T.

La secuencia de retinoblastoma 792-928 así obtenida se expresó en E. Coli (BL21 (DE3) células pLysS) usando técnicas estándares de expresión inducible, y se purificó como sigue.

La pasta de E.coli se resuspendió en 10ml/g de tampón NETN (50mM Tris pH 7.5, 120mM NaCl, 1mM EDTA, 0,5% v/v NP-40, 1µg/ml leupeptina, 1µg/ml aprotinina y 1µg/ml pepstatina) y se sonicó durante 2 x 45 segundos por 100ml de homogenizado. Después de centrifugación, el sobrenadante se cargó en 10ml de columna de Sepharose glutatión (Pharmacia Biotech, Herts, Reino Unido), y se lavó con tampón NETN. Después del lavado con tampón de quinasa (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM PMSF, 1µg/ml leupeptina, 1µg/ml aprotinina y 1µg/ml pepstatina) la proteína se eluyó con 50mM de glutatión reducido en tampón de quinasa. Las fracciones que contenían GST-Rb(792-927) se agruparon y dializaron durante la noche contra tampón de quinasa. El producto final se analizó por Sulfato Dodeca de Sodio (SDS) PAGE (gel de poliacrilamida) usando 8-16% de geles de Tris-Glicina (Novex, San Diego, USA).

CDK2 y Ciclina E

Las fases de lectura abiertas de CDK2 y Ciclina E se aislaron por PCR de transcriptasa reversa usando célula HeLa y mRNA de células T activadas como plantilla y se clonaron en el vector de expresión de insecto pVL1393 (obtenido de Invitrogen 1995 número de catálogo: (V1392-20). La CDK2 y ciclina E se expresaron entonces dualmente [usando una técnica de co-infección Baculogold de virus estándar] en el sistema de células de insectos SF21 (células de Spodoptera Frugiperda derivadas de tejido de ovarios de la oruga militar tardía – comercialmente disponible).

75
99
009

Ejemplo de Producción de Ciclina E/CDK2

El siguiente Ejemplo proporciona detalles de la producción de Ciclina E/CDK2 en células SF21 (en TC100 + 10% FBS(TCS) + 0,2% Pluronic) que tiene infección dual MOI (multiplicidad de infección) 3 para cada virus de Ciclina E & CDK2.

Células SF21 se cultivaron en un cultivo de botella de rodillos a $2,33 \times 10^6$ células/ml se usaron para inocular 10 x 500 ml de botellas de rodillos a $0,2 \times 10^6$ células/ml. Las botellas de rodillo se incubaron en un aparejo de rodillos a 28°C.

Después de 3 días (72 horas) las células se contaron y el promedio de 2 botellas se encontró de $1,86 \times 10^6$ células/ml (99% viables). Los cultivos se infectaron entonces con virus dual a una MOI 3 para cada virus.

Los virus se mezclaron conjuntamente antes de la adición a los cultivos, y los cultivos se devolvieron al rodillo a 28°C.

Después de 2 días (48 horas) de pos-infección se cosecharon los 5 litros de cultivo. El conteo total de células en la cosecha fue de $1,58 \times 10^6$ células/ml (99% viables). Las células se hicieron girar a 2500 rpm, 30 minutos, 4°C en Heraeus Omnifuge 2,0 RS en lotes de 250 ml. El sobrenadante se desechó.

Co-purificación Parcial de Cdk2 y Ciclina E

Células Sf21 se resuspendieron en tampón (50mM Tris pH 8,2, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 10mM glicerofosfato, 0,1 mM de ortovanadato de sodio, 0,1mM NaF, 1mM PMSF, 1µg/ml de leupeptina y 1µg/ml de aprotinina) y se homogeneizaron durante 2 minutos en un homogeneizador Dounce de 10 ml. Después de centrifugación, el sobrenadante se cargó en una columna de intercambio de aniones Poros HQ/M 1,4/100 (PE Biosystems, Hertford, Reino Unido). La Cdk2 y Ciclina E se coeluyeron al comienzo de un gradiente 0-1M NaCl (corrido en tampón de lisis menos inhibidores de proteasa) sobre 20 volúmenes de columna. La coelución se verificó mediante *western blot* (pueba de laboratorio para la detección de

23/100
0897

anticuerpos específicos) usando anticuerpos tanto anti-Cdk2 como anti-Ciclina E (Santa Cruz Biotechnology, California, US).

Por analogía, pueden estructurarse los ensayos diseñados para evaluar la inhibición de CDK4 y CDK6. La CDK2 (Acceso EMBL No. X62071) puede usarse conjuntamente con Ciclina A o Ciclina E (ver Acceso EMBL No. M73812), y detalles adicionales para dichos ensayos se encuentran contenidos en la Publicación PCT Internacional No. W099/21845, cuyas relevantes secciones de Evaluación Bioquímica & Biológica se incorporan aquí a modo de referencia.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían con el cambio estructural, en general la actividad que poseen los compuestos de la fórmula (I) puede demostrarse a concentraciones IC_{50} o dosis en el rango de $250\mu M$ a $1nM$.

Cuando en el ensayo anterior se probó *in-vitro* la actividad inhibitoria de CDK2 del Ejemplo 1 se midió como $IC_{50} = 0,148\mu M$.

La actividad *in vivo* de los compuestos de la presente invención puede evaluarse mediante técnicas estándares, por ejemplo midiendo la inhibición del crecimiento de células y evaluando la citotoxicidad.

La inhibición del crecimiento de células puede medirse coloreando células con Sulforhodamina B (SRB), una tinta fluorescente que tiñe proteínas y por lo tanto da un estimativo de la cantidad de proteína (es decir, células) en un pozo (ver Boyd, M.R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumor drug discovery screen. *Prin. Prac Oncol* 10: 1-12). Así, se proporcionan los siguientes detalles de la medición de inhibición del crecimiento de células:-

Las células se colocaron en placas en un medio apropiado en un volumen de $100\mu l$ en placas de 96 pozos; el medio era Dulbecco Modified Eagle para MCF-7, SK-UT-1B y SK-UT-1. Las células se dejaron adherir durante la noche, luego se agregaron compuestos inhibidores a varias concentraciones en una concentración máxima de 1% DMSO (v/v). Se examinó una placa de control para dar un valor a las células antes de la dosificación. Las células se incubaron a $37^{\circ}C$, (5% CO_2) durante tres días.

2/10/01
0083

Al final de los tres días se agregó TCA a las placas a una concentración final de 16% (v/v). Las placas se incubaron entonces a 4°C durante 1 hora, se retiró el sobrenadante y las placas se lavaron con agua corriente. Después de secado, se agregaron 100µl de colorante SRB (0,4% SRB en 1% de ácido acético) durante 30 minutos a 37°C. El exceso de SRB se retiró y las placas se lavaron en 1% de ácido acético. La SRB unida a la proteína se solubilizó en 10 mM Tris pH 7.5 y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los ODs se leyeron a 540nm, y la concentración de inhibidor que causa el 50% de inhibición de crecimiento se determinó de un gráfico semi-logarítmico de concentración inhibidora versus absorción. La concentración del compuesto que redujo la densidad óptica por debajo de la obtenida cuando las células se colocaron en placas al inicio del experimento dio el valor de la toxicidad.

Valores IC₅₀ típicos para los compuestos de la invención cuando se probaron en el ensayo SRB están en el rango de 1 mM a 1 nM.

De acuerdo con un adicional aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de pirimidina de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, como se definió aquí anteriormente en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como un comprimido o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio.

En general, las anteriores composiciones pueden prepararse en una forma convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango de desde 5 a 5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,1-100mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis

102
27
0093

terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la ruta particular de administración, y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. De acuerdo con lo anterior, la dosificación óptima puede determinarse por el médico que está tratando a cualquier paciente particular.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, como se definió aquí anteriormente para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*, son efectivos inhibidores de ciclo celular (agentes de anti-proliferación celular), propiedad que se cree que surge de sus propiedades inhibidoras de CDK. De acuerdo con lo anterior, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o estados patológicos mediados sólo o en parte por enzimas CDK, i.e. los compuestos pueden emplearse para producir un efecto inhibidor de CDK en un animal de sangre caliente necesitado de dicho tratamiento. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención proveen un método para tratar la proliferación de células malignas caracterizado por la inhibición de enzimas CDK, es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto anti-proliferativo mediado sólo o en parte por la inhibición de CDKS. Se espera que un compuesto similar de la invención posea un amplio rango de propiedades anti-cáncer en la medida en que las CDKs han estado implicadas en muchos cánceres humanos comunes tales como leucemia y cáncer de mama, pulmón, colon, rectal, gástrico, de próstata, vejiga, páncreas y ovarios. Por consiguiente, se espera que un compuesto de la invención poseerá actividad anti-cáncer contra éstos cánceres. Se espera

24/103

0103

además que un compuesto de la presente invención poseerá actividad contra un rango de leucemias, malignidades linfoides y tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas en tejidos tales como el hígado, riñón, próstata y páncreas. En particular, se espera que dichos compuestos de la invención retarden ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes, por ejemplo, del colon, mama, próstata, pulmones y piel. Más particularmente, se espera que dichos compuestos de la invención, o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que se asocian con CDKS, especialmente aquellos tumores que dependen en forma significativa de CDKs para su crecimiento y difusión, incluyendo, por ejemplo, ciertos tumores del colon, mama, próstata, pulmón, vulva y piel.

Se espera por lo demás que un compuesto de la presente invención poseerá actividad contra otras enfermedades de proliferación celular en un amplio rango de otros estados patológicos incluyendo leucemias, desórdenes fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales.

Por consiguiente, de acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, como se definió aquí anteriormente para uso como un medicamento y el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre. Particularmente, un efecto inhibidor se produce por prevenir la entrada en o la progresión a través de la fase S mediante la inhibición de CDK2, CDK4 y/o CDK6, especialmente CDK2.

40
104
0101

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, como se definió más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de cánceres (tumores sólidos y leucemias), desórdenes fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales, particularmente en el tratamiento de cánceres.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto como se definió ineditamente más arriba en el texto. Particularmente, un efecto inhibidor se produce previniendo la entrada en o la progresión a través de la fase S mediante la inhibición de CDK2, CDK4 y/o CDK6, especialmente CDK2.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*; como se definió más arriba en el texto. Particularmente, un efecto inhibidor se produce previniendo la entrada en o la progresión a través de la fase S mediante la inhibición de CDK2, CDK4 y/o CDK6, especialmente CDK2.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método de tratar cánceres (tumores sólidos y leucemias), desórdenes fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis,

4/105
0103

artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*; como se definió más arriba en el texto.

Particularmente se proporciona un método de tratar cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo* como se definió más arriba en el texto.

En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable como se definió más arriba en el texto en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica para uso en la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, como se definió más arriba en el texto en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica para uso en el tratamiento de cánceres (tumores sólidos y leucemias), desórdenes fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

42
106
0102

En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, como se definió más arriba en el texto en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Evitar que las células entren en la síntesis del ADN mediante la inhibición de actividades esenciales que inician la fase S tales como la iniciación de CDK2 puede ser útil también en proteger las células normales del cuerpo de la toxicidad de agentes farmacéuticos específicos del ciclo celular. La inhibición de CDK2 ó 4 evitará la progresión al ciclo celular en células normales que podrían limitar la toxicidad de agentes farmacéuticos específicos del ciclo que actúan en la fase S, G2 o mitosis. Dicha protección puede tener como resultado la prevención de pérdida de cabello asociada con estos agentes.

Por lo tanto en un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define más arriba en el texto o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo* para uso como un agente protector de las células.

Por lo tanto en un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto de formula (I) como se define más arriba en el texto o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable para uso en prevenir la pérdida de cabello resultante del tratamiento de condiciones malignas con agentes farmacéuticos.

Ejemplos de agentes farmacéuticos para tratar condiciones malignas conocidas por ocasionar la pérdida de cabello incluyen agentes alquilantes tales como ifosfamida y ciclofosfamida; antimetabolitos tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina y citarabina; alcaloides vinca y análogos tales como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; inhibidores de topoisomerasa I tales como irintotecán y topotecán; antibióticos citotóxicos tales como

3
0104
107

doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrone, actinomicina-D y mitomicina; y otros tales como etopósido y tretinoína.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, puede administrarse en asociación con un uno o más de los agentes farmacéuticos indicados. En esta instancia el compuesto de fórmula (I) puede administrarse por medios sistémicos o no sistémicos. Particularmente el compuesto de fórmula (I) puede administrarse por medios no-sistémicos, por ejemplo administración tópica.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método de prevenir la pérdida de cabello durante el tratamiento de una o más condiciones malignas con agentes farmacéuticos, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable.

En una característica adicional de la invención, se provee un método de prevenir la pérdida de cabello durante el tratamiento de una o más condiciones malignas con agentes farmacéuticos, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo* en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad efectiva de dicho agente farmacéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica para uso en prevenir la pérdida de cabello resultante del tratamiento de condiciones malignas con agentes farmacéuticos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, y dicho agente farmacéutico, en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un estuche que comprende un compuesto de fórmula (I), o su

4/4
0105
108

sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, y un agente farmacéutico para tratar condiciones malignas que se conoce que ocasiona la pérdida del cabello.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que incluye:

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agente farmacéutico para tratar condiciones malignas que se conoce que ocasiona pérdida de cabello; en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de envase para envasar dichas formas de dosificación primera y segunda.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, en la fabricación de un medicamento para la prevención de pérdida de cabello durante el tratamiento de condiciones malignas con agentes farmacéuticos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un tratamiento de combinación para la prevención de pérdida de cabello que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*, opcionalmente conjuntamente con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad efectiva de un agente farmacéutico para tratamiento de condiciones malignas a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Como se señaló más arriba, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular de proliferación celular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la afección que se está tratando. Se contempla una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg.

8-10-
109

La actividad inhibidora de CDK definida más arriba en el texto puede aplicarse como una terapia simple o puede incluir, en adición a un compuesto de la invención, uno o más de otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es una práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con cáncer. En la oncología médica el otro componente(s) de dicho tratamiento conjunto en adición al tratamiento inhibidor del ciclo celular definido más arriba en el texto puede(n) ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

- (i) otros agentes inhibidores del ciclo celular que actúan por los mismos o diferentes mecanismos de los definidos más arriba en el texto;
- (ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasea (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas LHRH y antagonistas (por ejemplo acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de función de receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa) e inhibidores de función de factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen por ejemplo factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos, dichos inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor del factor de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa); y
- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se utilizan en la oncología médica, como antimetabolitos (por

46110
0105

ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, citosina arabinósido); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristin y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán). De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se definió más arriba en el texto y una sustancia anti-tumoral adicional como se definió aquí anteriormente para el tratamiento conjunto de cáncer.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales de aceptación farmacéutica son también útiles como herramientas farmacológica en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de actividad de ciclo celular actividad en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

En las características ya mencionadas de la composición farmacéutica, proceso, método, uso y manufactura del medicamento, se aplican también las incorporaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritas aquí.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, salvo que se especifique lo contrario:

(i) las temperaturas están dadas en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura del recinto o a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25°C;

47
0103
11

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se realizó usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía significa cromatografía de destello en gel de sílice; la cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice;

(iv) en general, la serie de reacciones fue seguida por TLC y los tiempos de reacción se dan con fines de ilustración únicamente;

(v) los productos finales tuvieron espectros de resonancia magnética nuclear de protón (NMR) y/o datos espectrales de masas;

(vi) los rendimientos se dan con fines de ilustración únicamente y no son necesariamente los que pueden obtenerse por el desarrollo de un proceso minucioso; las preparaciones se repetían si se necesitaba más material;

(vii) cuando se dan, los datos de la NMR están en forma de valores delta para los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativos a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinados a 300 MHz usando un sulfóxido de dimetilo de perdeuterio (DMSO-d₆) como solvente a menos que se indique lo contrario;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se emplean unidades SI y símbolos;

(ix) las proporciones de solventes se dan en términos volumen:volumen (v/v); y

(x) los espectros de masas se corrieron con una energía electrónica de 70 voltios electrón en el modo ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; donde se indica, la ionización se efectuó por impacto de electrones (EI), bombardeo de átomos rápidos (FAB) o electrospray (ESP); se dan valores de m/z; generalmente, sólo se reportan los iones que indican la masa original; y, a menos que se especifique lo contrario, el ión de masa se indica (MH)⁺;

(xi) a menos que se indique lo contrario, no se resolvieron los compuestos que contenían un átomo de carbono y/o azufre sustituido asimétricamente;

42
0103
112

(xii) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo anterior, las cantidades utilizadas son las relaciones molares equivalentes a las utilizadas en el ejemplo anterior;

(xvi) se han empleado las siguientes abreviaturas:

- THF tetrahidrofurano;
- SM material inicial;
- NMP N-metilpirrolidinona;
- DCM diclorometano; y
- DMSO dimetilsulfóxido.

Ejemplo 1

5-Ciano-4-morfolino-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina

2-Cloro-5-ciano-4-morfolinopirimidina (Método 55; 425mg, 1.90mmol), 4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilina (Método 1; 514mg, 1.90mmol) y 1M cloruro de hidrógeno etéreo (189ml, 3.79mmol) en 2-butanol (2ml) se calentó a 95°C durante 15 horas. La mezcla se dejó enfriar, se agregó sílice y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM / amoníaco metanólico (100:0) aumentando en polaridad a (92:8) y el producto se re-cristalizó de metanol para producir el compuesto del título (164mg, 19%). NMR: 0.89 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.68-3.74 (m, 4H), 3.83-3.90 (m, 4H), 7.69 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), m/z: 460.

Ejemplos 2 a 11

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 usando 4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilina (Método 1) y el material inicial pirimidina 4-sustituída apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
2	5-Ciano-4-(2-metilpropil-amino)-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)	0.86 (d, 6H), 0.90 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H),	446	Mét. 57

49
113
0110

	sulfamoil]anilino}pirimidina	3.23 (t, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H)		
3	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.89 (d, 6H), 1.17 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.84 (brt, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H)	418	Mét. 56
4	5-Ciano-4-(2-fluoroetil-amino)-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.90 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.69 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.18 (brs, 1H)	436	Mét. 58
5	5-Ciano-4-(3-etoxipropil-amino)-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.89 (d, 6H), 1.09 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.36-3.53 (m, 6H), 7.67 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.15 (brs, 1H)	476	Mét. 59
6	5-Ciano-4-butilamino-2-{4[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.86-0.94 (m, 9H), 1.34 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 10.14 (brs, 1H)	446	Mét. 60
7	5-Ciano-4-(N-(metil)-aliloamino)-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.89 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 4.34 (d, 2H), 5.19 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (brs, 1H)	444	Mét. 61
8	5-Ciano-4-(N-metil)-etoxicarbonilmetilamino)-2-{4-[N-(3-	0.89 (d, 6H), 1.14 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.38 (s, 3H),	490	Mét. 62

1140112

	isopropilaminopropil) sulfamoil]anilino}pirimidina	4.09 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.49 (s, 2H), 10.24 (brs, 1H)		
9	5-Ciano-4-(N-(metil)-2-ciano-etilamino)-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.89 (d, 6H), 1.44 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.24 (brs, 1H)	457	Mét. 63
10	5-Ciano-4-dietilamino-2{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.93 (d, 6H), 1.21 (t, 6H), 1.51 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 3H), 3.69 (m, 4H), 7.69 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.14 (brs, 1H)	446	Mét. 64
11	5-Ciano-4-(N-(metil)-2-metoxietilamino)-2-{4-[N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.89 (d, 6H), 1.46 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 10.17 (brs, 1H)	462	Mét. 65

Ejemplo 12

5-Ciano-4-(3-morfolinopropilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina

2-Cloro-5-ciano-4-(3-morfolinopropilamino)pirimidina (Método 66; 525mg, 1.87mmol), 4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilina (Método 2; 430mg, 1.68mmol) y 1M cloruro de hidrógeno etéreo (1.87ml, 1.87mmol) en 2-butanol (3ml) se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar, el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido crudo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM/amoníaco metanólico/(100:0) aumentando en polaridad a (97:3). El producto se re-cristalizó de metanol para producir el compuesto del título (111 mg).

NMR: 1.50 (m, 1H), 1.67-1.88 (m, 5H), 2.28-2.40 (m, 6H), 2.73 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 5H), 3.67 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H);
m/z: 502.

Ejemplos 13-19

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 12 usando 4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilina (Método 2) y el material inicial pirimidina 4-sustituída apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
13	5-Ciano-4-(dietilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.24 (t, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.75 (t, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.60-3.84 (m, 6H), 7.56 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	431	Mét. 64
14	5-Ciano-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}-4-(2-metilpropilamino)pirimidina	1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.78 (q, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.02 (brt, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	431	Mét. 57
15	5-Ciano-4-[N(metil)aliloamino]-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.52 (m, 1H), 1.65-1.90 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.79 (q, 1H), 4.35 (d, 2H), 5.24 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)	429	Mét. 61
16	5-Ciano-4-(2-fluoroetilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.50 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.70 (d,	421	Mét. 58

2
116
0112

		2H), 7.89 (d, 2H), 7.99 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)		
17	5-Ciano-4-[N-(metil)-2-cianoetilamino]-2-{4[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.57 (q, 1H), 3.68 (q, 1H), 3.78 (q, 1H), 4.00 (t, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	442	Mét. 63
18	5-Ciano-4-[2-(dimetilamino)etil amino]-2-{4[N(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.52 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 3.54 (m, 3H), 3.68 (q, 1H), 3.79 (quin, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.93 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.16 (s, 1H)	446	Mét. 97
19	5-Ciano-4-(cianometilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.50 (m, 1H), 1.68-1.88 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (quintet, 1H), 4.38 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.45 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)	414	Mét. 100

Ejemplos 20-28

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 12 usando 4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilina (Método 5) y el material inicial pirimidina 4-sustituida apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
20	5-Ciano-4-[N-(metil)-2-metoxietilamino]-2-{4[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino} pirimidina	2.89 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (2 x s, m, 8H), 3.60 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	421	Mét. 65
21	5-Ciano-4-(2,6-dimetilmorfolino)-	1.15 (d, 6H), 2.74-2.94 (q y m,	447	Mét.

	2-{4[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina (isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i>)	4H), 3.18 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.65 (m, 2H isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i>), 3.98 (dd) y 4.08 (m) (isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i> isómeros, 1H), 4.52 (d, 2H), 7.53 (brt, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.23 (s, 1H)		-98
22	5-Ciano-4-(<i>cis</i> -2,6-dimetilmorfolino)-2-{4[N-(2-metoxietil) sulfamoil]anilino}pirimidina	1.15 (d, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.88 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.52 (d, 2H), 7.53 (brt, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)	447	Mét. 99
23	5-Ciano-4-(3,5dimetilpiperidino)-2-{14[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.89 (7H, d + m), 1.68 (m, 2H), 1.81(brd, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 4.60 (dxq, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	445	Mét. 101
24	5-Ciano-4-etilamino-2{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.19 (t, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)	377	Mét. 56
25	5-Ciano-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-{4-[N-(2-metoxietil) sulfamoil]anilino}pirimidina	2.56 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)	476	Mét. 102
26	5-Ciano-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}-4-(4-	2.20 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.15 (s, 3H),	432	Mét. 103

811:
117

0415
118

	metilpiperazin-1-il)pirimidina	3.28 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)		
27	5-Ciano-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-[4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.99 (d, 6H), 2.56 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.89 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.87 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)	460	Mét. 104
28	5-Ciano-4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]-2-[4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.21 (t, 3H), 2.89 (q, 2H), 3.12 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.36 (t, 4H), 3.94 (t, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)	510	Mét. 105

isómeros *cis* y *trans* en la mezcla 80:20 (por NMR).

Ejemplos 29-34

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 12 usado 4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilina (Método 4) y el material inicial pirimidina 4-sustituida apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
29	5-Ciano-4-(4-etoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-[4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.22 (t, 3H), 1.59 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)	504	Mét. 106
30	5-Ciano-2-[4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}-4-metilamino-pirimidina	1.60 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.95 (d, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.18 (s, 1H)	377	Mét. 107

0116
56
119

31	5-Ciano-2-{4-[N-(3-metoxipropil) sulfamoil]anilino}-4-(2-propinilamino)pirimidina	1.59 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.18 (t, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.32 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 10.31 (s, 1H)	401	Mét. 108
32	5-Ciano-4-cianometilamino-2-{4-[N-(3-metoxipropil) sulfamoil]anilino} pirimidina	1.54 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.36 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.92 (t, 2H), 8.42 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.39 (s, 1H)	402	Mét. 100
33	5-Ciano-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}-4-[N-(metil)-2,2,2-trifluoroetilamino]pirimidina	1.58 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 4.70 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.84 (t, 2H), 8.59 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)	459	Mét. 109
34	5-Ciano-4-(2-metoxietilamino)-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.57 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.24 (s & m, 3H & 2H), 3.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 7.38 (brt, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (brt, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.40 (s, 1H) 10.18 (s, 1H)	421	Mét. 110

Ejemplos 35-39

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 12 comenzando a partir de 4-*n*-butilamino-2-cloro-5-cianopirimidina (Método 60) y el material inicial anilina apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
35	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[N-(2-metoxietil) sulfamoil] anilino} pirimidina	0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.30(t, 2H), 3.40 (m, 2H), 5.00 (brs, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.9 (d,3H), 8.40 (s, 1H)	404	Mét. 5
36	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-	0.80 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 1.20 (m,	416	Mét.

10117
120

	{4-[N-(<i>n</i> -pentil) sulfamoil] anilino} pirimidina	4H), 1.30 (m, 4H), 1.55 (m, H), 2.70 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 7.40 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H)		8
37	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[N-(3-metoxipropil) sulfamoil] anilino} pirimidina	0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 7.40 (brs, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H)	418	Mét.4
38	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-(4-mesilanilino)pirimidina	0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.15 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H)	345	Disp. en el Com.

Ejemplos 39-40

Seguendo el procedimiento de Ejemplo 12 comenzando a partir de 2-cloro-5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina (Método 95) y el material inicial anilina apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
39	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino} pirimidina	1.55 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.22 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.50 (s, 1H)	m/z 444	Mét. 4
40	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil] anilino} pirimidina	2.90 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.50 (s, 1H)	430	Mét. 5

Ejemplos 41-42

Seguendo el procedimiento de Ejemplo 12 comenzando a partir de 2-cloro-5-ciano-4-etilaminopirimidina (Método 56) y el material inicial anilina apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

0193
121

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z
41	5-Ciano-4-etilamino-2-(4-mesilanilino)pirimidina	1.20 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (m, 3H), 8.40 (s, 1H)	317
42 ¹	5-Ciano-4-etilamino-2-[4-(<i>N</i> -alilosulfamoil)anilino]pirimidina	1.18 (t, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), (d, 1 H), 5.10 (d, 1 H), 5.63 (m, 1 H), (brs, 1 H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.65 (brs, 1H)	359

1 Anilina - Método 6

Ejemplo 43

5-Ciano-4-butilamino-2-{4-{*N*-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil}anilino}pirimidina

4-Butilamino-5-*N*-*t*-butilcarbamoil-2-{4-[*N*-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil}anilino}pirimidina (Método 67; 200mg, 0.40mmol) en cloruro de tionilo (1ml) se calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se evaporó en sílice. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM / metanol (100:0) aumentando en polaridad a (97:3). El producto se re-cristalizó de metanol para producir el compuesto del título (33 mg). NMR: 0.90 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.41-1.63 (m, 3H), 1.66-1.88 (m, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.88 (brs, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H); m/z: 431.

Ejemplos 44-54

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 43 usando el material inicial amidopirimidina 4-sustituida apropiada se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
44 ¹	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[<i>N</i> -(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil}anilino}	1.50 (m, 1H), 1.68-1.89 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.63 (m, 681H), 3.76 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.69	457	Mét. 68

4
0119
122

	pirimidina	(d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.39 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H)		
45 1.2	5-Ciano-4-[bis(2-cianoetil)amino]-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.50(m, 1H), 1.65-1.88 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.95 (t, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H)	481	Mét. 69
46 ³	5-Ciano-4-(ciclopropilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.68(m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.50 415 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H).	415	Mét. 70
47 ³	5-Ciano-4-(ciclopropilmetilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.02 (m, 2H), 0.19 (m, 2H), 0.91 429 (in, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.44-1.64 (m, 3H), 2.50 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.38-3.58 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.93 (s, 1H)	429	Mét. 71
48 ³	5-Ciano-4-(ciclohexilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.08-1.56 (m, 6H), 1.60-1.93 (m, 8H), 2.72 (brs, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.95 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H)	457	Mét. 72
49 ³	5-Ciano-4-(tetrahydrofur-2-ilmetilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.50 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.70- 459 1.96 (m, 6H), 2.73 (t, 2H), 3.36-3.60 (m, 3H), 3.64 m, 1H), 3.77 (m, 2H), 4.09 (m, H), 7.51 (t, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.84	459	Mét. 73

		(t, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.15 (brs, 1H)		
50 ⁴	5-Ciano-4-(pirid-3-ilmetilamino)-2-{4-[N (tetrahidrofur-2-ilmetil) sulfamoil]anilino} pirimidina	1.50 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.46-3.82 (m, 3H), 4.63 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.6 (m, 9-H), 7.72 (m, 3H), 8.4 (m, 2H), 8.50 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.14 (brs, 1H)	466	Mét. 74
51 ⁴	5-Ciano-4-(piperidino)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil) sulfamoil] anilino} pirimidina	1.42 (m, 10H), 2.73 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.72-3.90 (m, 9H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (d, 3H), 7.8 3 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 10.15 (brs, 1 H)	443	Mét. 75
52 ⁴	5-Ciano-4-[N-(etil)-ciclohexilamino]-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil) sulfamoil]anilino} pirimidina	1.20 (t, 3H), 1.25-1.86 (m, 14H), 2.73 (t, 2H), 3.48-3.80 (m, 5H), 4.58 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.13 (brs, 1H)	485	Mét. 76
53 ⁵	5-Ciano-4-(n-butoxicarbonil metilamino)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil) sulfamoil]anilino} pirimidina	0.78 (t, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.64-1.92 (m, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.48-3.80 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.12 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.22 (brs, 1H)	489	Mét. 77
54 ⁵	5-Ciano-4-(2-metoxicarboniletilamino)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2 ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.50 (m, 1H), 1.67-1.9 (m, 3H), 2.70 (m, 4H), 3.48-3.80 (m, 6H), 4.02 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 10.18 (brs, 1H)	461	Mét. 78

¹La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 horas.

²El eluyente de cromatografía era isohexano/acetato de etilo (100:0) aumentando en polaridad a (0:100)

³La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 horas

123

68121
124

⁴La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 3 horas.

⁵La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 4 horas.

Ejemplos 55-56

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1, 2-cloro-5-ciano-4-morfolinopirimidina (Método 55) se trató con la anilina apropiada para producir los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
55	5-Ciano-4-morfolino-2-(4-sulfamoilanolino)pirimidina	3.70 (t, 4H), 3.86 (m, 4H), 7.20 (s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.50(s, 1H), 10.22 (s, 1H)	359 (MH)	Disp. en el com.
56	5-Ciano-4-morfolino-2-(4-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)sulfamoil]anolino)pirimidina	0.73 (s, 6H), 2.50 (d, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.70 (t, 4H), 3.87 (t, 4H), 7.22(t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	447	Mét. 3

Ejemplo 57

4-[4-(2-Hidroxi-etil)piperazin-1-il]-5-ciano-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anolino}-pirimidina

4-[4-(2-Acetoxietil)piperazin-1-il]-5-ciano-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anolino}pirimidina (Método 119; 290mg) se disolvió en metanol (3ml), se agregó amoníaco al 35% (1.5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (98:2) aumentando en polaridad a (95:5). El sólido resultante se trituró con acetato de etilo / éter dietílico y se recogió por filtración para producir el compuesto del título (19 mg) NMR: 1.55 (m, 2H), 2.45 (2H), 2.55 (brt, 4H), 2.75 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.26 (2H), 3.50

62
0122
125

(q, 2H), 3.88 (brt, 4H), 4.42 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H); m/z: 476.

Ejemplo 58

5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino} pirimidina

2-Cloro-5-ciano-4-ciclopropilaminopirimidina (Método 96; 295mg, 1.28mmol) se disolvió en 2-butanol (3ml) caliente. Se agregó una solución caliente de 4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilina (Método 5; 207mg, 0.90mmol) en 2-butanol (3ml) y la reacción se agitó y se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y los volátiles se evaporaron para producir un sólido. El residuo sólido se trituró con acetato de etilo, se enfrió, y el sólido resultante se recogió por filtración para producir el compuesto del título (270mg, 77%). NMR 0.68 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.12 (brs, 1H) 8.41 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); m/z: 389.

Ejemplos 59-72

Los siguientes ejemplos se prepararon usando el procedimiento de Ejemplo 58 comenzando a partir de 2-cloro-5-ciano-4-ciclopropilaminopirimidina (Método 96) y la anilina apropiada.

Ej.	Nombre compuesto	NMR	m/z	SM
59	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 7.48 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.12 (bra, 1H) 8.41 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)	403	Mét. 4

63
126 0123

60	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-[4(etilsulfonil) anilino] pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.20 (q, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.12 (d y s, 3H), 8.41 (s, 1H), 10.37 (brs, 1H)	344	Ref ¹
61	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[(2-etoxietil)sulfonil] anilino}pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.90 (t, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.28 (q, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.15 (brs, 1 H), 8.41(s, 1H), 10.37 (brs, 1H)	388	Ref ²
62	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-[4-(propilsulfonil) anilino] pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.88 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.13 (s y d, 3H), 8.42 (s, 1H), 10.39 (brs, 1H)	358	Ref ¹
63	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-(4-mesil anilino) pirimidina	0.68(m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.88. (t, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.17 (brs, 1 H) 8.42 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H)	330	Disp. en el com.
64	5-Ciano-4-ciclopropil amino-2-{4-[2-(dietilamino) etilsulfonil]anilino) pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 8H), 2.33 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)	415	Disp. en el com.
65	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[N(2-dietilaminoetil) sulfamoil]anilino) pirimidina	0.71 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.87 (t, 6H), 2.38 (m, 6H), 2.78 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.08 (d y s, 3H), 8.41 (s, 1H), 10.24(s, 1H)	430	Mét. 17
66	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2- {4-[N(2-dietilaminoetil)- N(metil)sulfamoil]anilino}	0.68 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.93 (t, 6H), 2.45 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.88 (m, 1H),	444	Mét. 18

64
127 012'

	pirimidina	3.00 (m, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)		
67	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-(4-[N(2-metoxietil)-N(nietil)sulfamoil]anilino) pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.08 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.09 (d, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.38 (brs, 1H)	403	Mét. 16
68	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-(4-{N-[2-(piperidino)etil] sulfamoil}anilino) pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 2.18 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.19 (brs, 1H)	442	Mét. 7
69	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[3-(isopropilamino) propil]sulfonil]anilino} pirimidina	0.69 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.18 (d, 6H), 1.90 (brquin, 2H), 2.90 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.12 (brs, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.25-8.90 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)	415	Mét. 30
70	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[4-(isopropilamino) butil sulfonil]anilino} pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.20 (d, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.68 (brs, 2H), 10.34 (s, 1H)	429	Mét. 29
71	Clorhidrato de 5-ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[N-(3-piperidinopropil) sulfamoil]anilino} pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 1.21 (t, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.95 (m, 2H),	456	Mét. 19

5719

128

		3.06 (m, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.08 (d, 3H), 8.40 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H), 10.19 (brs, 1H)		
72	Clorhidrato de 5-ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[N-(metil)-N-(3-piperidinopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.68 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.37 (brm, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.92 (brm, 5H), 2.18 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.83 (m, 3H), 2.98 (m, 4H), 3.37 (brt, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), S. 13 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 10.28 (brs, 1H)	470	Mét. 20

¹ Helv. Chim. Acta, **66**(4) 1046-52 (1983)² Kogyo Kagaku Zasshi, **62** 825-8 (1959)**Ejemplo 73****5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina**

5-Ciano-4-etilamino-2-[(4-fluorosulfonil)anilino]pirimidina (Método 111; 50mg, 0.16mmol), 3-metoxipropilamina (28mg, 0.31 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina soportada en polímero (suministrada por Argonout Technologies Inc; 1.45mmol/l) (218mg, 0.31mmol) en NMP (1ml) se calentaron a 100°C durante 18 horas. Se retiraron los volátiles por evaporación y el residuo se trituró con éter. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de fase reversa (Waters x terra columna 19x50mm) (0.1 % ácido fórmico en un gradiente de 0-95 % acetonitrilo en agua) para producir el compuesto del título (16mg, 26%). NMR: 1.18 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), m/z: 391.

Ejemplos 74-100

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 73, se trató 5-ciano-4-etilamino-2-[(4-fluorosulfonil)anilino]pirimidina (Método 111) con la amina apropiada para producir los siguientes compuestos.

66
129
0126

Ej.	Nombre del Compuesto	m/z
74	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(3-etoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	405
75	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(3-imidazolilpropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	427
76	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(3-(2-dimetilaminoetoxi)propil)sulfamoil]anilino}pirimidina	448
77	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(3-morfolinopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	446
78	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-pyrrolidiniletíl)sulfamoil]anilino}pirimidina	416
79	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-(1-etilpirrolidin-2-il)etil)sulfamoil]anilino}pirimidina	430
80	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-piridin-2-iletíl)sulfamoil]anilino}pirimidina	424
81	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(piridin-3-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	410
82	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-piperidinoetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	430
83	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-dietilaminoetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	418
84	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-piridin-4-iletíl)sulfamoil]anilino}pirimidina	424
85	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(piridin-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	410
86	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-acetamidoetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	404
87	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-isopropilaminoetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	404
88	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-dimetilaminoetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	390
89	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-morfolinoetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	432
90	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(dioxan-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	419
91	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	403

67 130
0127

92	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-hidroxi-2-propil)sulfamoil]anilino} pirimidina	377
93	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-propynil)sulfamoil]anilino} pirimidina	418
94	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)sulfamoil]anilino} pirimidina	405
95	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-metilsulfamoil]anilino} pirimidina	333
96	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-[2-(2-hidroxi-2-etil)etoxi]sulfamoil]anilino} pirimidina	407
97	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-hidroxi-2-etil)sulfamoil]anilino} pirimidina	363
98	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(5-hidroxi-2-pentil)sulfamoil]anilino} pirimidina	405
99	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-hidroxi-2-butil)sulfamoil]anilino} pirimidina	391
100	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-cianoetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	377

Ejemplo 101

5-Ciano-4-*n*-butilamino-2-{4-[N-(etiltioetil)sulfamoil]anilino} pirimidina

5-Ciano-4-butilamino-2-[(4-fluorosulfonyl)anilino]pirimidina

(Método 112; 200mg, 0.57mmol), 2-(etiltio)etilamina (480mg, 4.56mmol), trietilamina (58mg, 0.57mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (7mg, 0.06mmol) en 1-butanol (6ml) se calentaron a 95°C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar y el solvente se retiró por evaporación. El sólido resultante se re-cristalizó de etanol para producir el compuesto del título (130mg). NMR: 0.90 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.90 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.80-8.88 (m, 3H), 8.40 (s, 1H); m/z:434.

Ejemplos 102-108

A partir de 5-ciano-4-butilamino-2-[(4-fluorosulfonyl)anilino]pirimidina (Método 112) y las aminas apropiadas se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento en Ejemplo 101.

67
131
128

Ej.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z
102	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[<i>N</i> -(2-morfolinoetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.30 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 3.39-3.60 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.39 (s, 1H)	459
103	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[<i>N</i> -(3-imidazol-1-ilpropil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.95 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.39 (s, 1H)	454
104	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[<i>N</i> -(2-piperidinoetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.95 (t, 3H), 1.20-1.50 (m, 8H), 1.55 (m, 2H), 2.20 (brm, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.25 (brs, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.40 (s, 1H)	457
105	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[<i>N</i> -(2-pirid-2-iletíl)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.95 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.80 (t, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.90 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (d, 1H)	451
106	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[<i>N</i> -(2-pirrolidin-1-iletíl)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 6H), 2.20-2.40 (m, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.40 (q, 2H), 7.30 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.9 (m, 3H), 8.38 (s, 1H)	443
107	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[<i>N</i> -(3-amino-2- hidroxipropil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.90 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.15 (brs, 1H)	419
108	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-{4-[<i>N</i> -(2-isopropilamino-etil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.90 (m, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.9 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)	431

Ejemplo 109

5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[*N*-(2-imidazo-4-liletíl)sulfamoil]anilino} pirimidina

132
6
0129

5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-[(4-fluorosulfonyl)anilino] pirimidina (Método 113; 200mg, 0.53mmol), histamina (466mg, 4.24mmol), trietilamina (54mg, 0.53mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (7mg, 0.05mmol) en 2-butanol (6ml) se calentaron a 95°C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar y el solvente se retiró por evaporación. El sólido resultante se re-cristalizó de etanol para producir el compuesto del título (80mg). NMR: 2.70 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.30 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (s, 1H); m/z:466

Ejemplos 110-114

A partir de 5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-[(4-fluorosulfonyl)anilino]pirimidina (Método 113) y las aminas apropiadas se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento de Ejemplo 109.

Ej.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z
110	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[N-(2-mesiletil)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.99 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 7H), 4.25 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40(brs, 1H), 8.50 (s, 1H)	478
111	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-(4-{N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoil} anilino)pirimidina	2.90 (q, 2H), 3.40-3.60 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)	460
112	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[N-(3-hidroxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.50 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.45 (t, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H)	430
113	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[N-(2-metil-1,3,4-triazol-5-il)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.20 (brm, 3H), 2.75 (brm, 2H), 3.00 (brm, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.50 (s, 1H)	481
114	5-Ciano-4-(2,2,2-	2.80 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.25 (m, 2H),	416

20
0230133

	trifluoroetilamino)-2-{4-[N-(2-hidroxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	7.40 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H)	
--	---	---	--

Ejemplo 115

5-Ciano-4-(2,3-dihidroxi-propil-amino)-2-{4-[N-(3-metoxi-propil)sulfamoil]anilino}pirimidina

Una suspensión de 2-cloro-4-(4-clorofenoxi)-5-cianopirimidina (Método 115; 179mg, 0.68mmol) y 4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilina (Método 4; 149mg, 0.61mmol) en 2-butanol (6ml) se calentó y agitó a 50°C durante 5 horas. Seguidamente se 3-amino-1,2-propanodiol (309mg, 3.4mmol) y se elevó la temperatura a 90°C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 18 horas más. El solvente se retiró por evaporación y el sólido resultante se re-cristalizó de etanol para producir el compuesto del título (104mg, 39%). NMR: 1.55 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.70 (t, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.20 (s, 1H); m/z:436.

Ejemplos 116-129

A partir de 2-cloro-4-(4-clorofenoxi)-5-cianopirimidina (Método 115), la anilinosulfonamida/sulfota apropiada (véase columna SM) y las aminas apropiadas siguiendo el procedimiento en Ejemplo 115, se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z	SM
116	5-Ciano-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.95 (brs, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.60-3.90 (brm, 4H), 4.40 (brs, 1H), 5.05 (brs, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	418	Mét. 5
117	5-Ciano-4-[N-metil-N-(2-	1.55 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.15	414	Mét. 4

134
0131

	propynil)amino]-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino} pirimidina	(s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (s, 1H)		
118	5-Ciano-4-(2,2-dimetildioxolan-4-ilmetilamino)-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino} pirimidina	1.21 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	476	Mét. 4
119	5-Ciano-4-(2-imidazol-4-iletilamino)-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino} pirimidina	1.65 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.75 (m, 2H), 6.82 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 9.80 (brs, 1H)	456	Mét. 4
120	5-Ciano-4-[2-(2-hidroxietoxi)etilamina]-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino} pirimidina	1.60 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.60 (brs, 4H), 4.55 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (brs, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	450	Mét. 4
121	5-Ciano-4-(2-hidroxietilamino)-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino} pirimidina	1.55 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	406	Mét. 4
122	5-Ciano-4-(2-hidroxietilamino)-2-(4-mesilanilino) pirimidina	3.12 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	333	Disp. en el com.
123	5-Ciano-4-(isobutilamino)-2-(4-mesilanilino) pirimidina	0.95 (d, 6H), 2.00 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 7.80 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)	345	Disp. en el com.
124	5-Ciano-4-	0.30 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.20	343	Disp. en

72
135
0132

	(ciclopropilmetilamino)-2-(4-mesilanilino)pirimidina	(m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.00 (d, 3H), 8.45 (s, 1H), 10.25 (s, 1H)		el com.
125	5-Ciano-4-(ciclopropilamino)-2-{4-[N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.65 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.10 (d, 3H), 8.35 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H)	412	Mét. 9
126	5-Ciano-4-(etilamino)-2-(4-etilsulfonilanilino)pirimidina	1.10 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	331	Ref ²
127	5-Ciano-4-(etilamino)-2-{4-[N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.20 (t, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.35 (m, 2H)	400	Mét. 9
128	5-Ciano-4-(metilamino)-2-(4-mesilanilino)pirimidina	2.90 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 7.80 (d, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	303	Disp. en el com.
129	5-Ciano-4-(propilamino)-2-(4-mesilanilino)pirimidina	0.90 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)	331	Ref ²

¹ En este caso el intermedio 2-anilino-4-fenoxi-5-cianopirimidina se aisló y purificó antes del tratamiento con etanolamina.

² Helv. Chim. Acta, **66**(4) 1046-52 (1983)

Ejemplo 130

5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina

4-[N-(2-Hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoil]anilina (Método 118; 200mg, 0.64mmol) se disolvió en metanol (4ml). Se agregó cloruro de hidrógeno etéreo 1M (1.28ml, 1.28mmol) y la mezcla se calentó y suavemente para producir una solución. Los volátiles se evaporaron parcialmente para producir un volumen de aprox. 1.5ml. Se agregó 2-

3
136
0133

butanol (5ml) y una solución turbia se calentó a 50°C. Se agregó 2-cloro-5-ciano-4-etilaminopirimidina (Método 56; 233mg, 1.28mmol) en porciones y la reacción se calentó entonces a 95°C durante 20 horas. Se decantó el sobrenadante caliente del residuo sólido y se dejó enfriar una solución. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se suspendió en agua (aprox. 35ml). La suspensión se ajustó a pH>10 con solución 2M de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15ml). Los extractos se secaron, se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con DCM/ amoníaco metanólico (100:0) aumentando en polaridad a (85:15). El producto se trituró con éter dietílico y se recogió por filtración para producir el compuesto del título (30mg, 10%). NMR: 1.15 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 2.10-2.35 (m, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.48 (quin, 2H), 3.56 (m, 1H), 4.59 (s, 1H) 7.36 (brt, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.40 (s, 1H) 10.16 (s, 1H); mlz: 460.

Ejemplos 131-132

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de 4-[N-(2-hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoil]anilina (Método 118) usando el procedimiento de Ejemplo 130 y el material inicial de la pirimidina apropiada.

Ej.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z	SM
131	5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[N-(2-hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.70 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 1.30-1.52 (m, 6H), 2.10-2.30 (m, 6H), 2.67 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.60 (brs, 1H), 7.37 (t, 1H) 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 3H), 8.40 (s, 1H), 10.23 (brs, 1H)	472	Mét. 96
132	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-{4-[N-(2-hidroxi-3-piperidino-	1.25-1.85 (m, 6H), 2.10-2.80 (m, 8H), 3.80 (brs, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.60	514	Mét. 95

7/132
0134

	propil)sulfamoil]anilino} pirimidina	(brs, 1H), 7,60 (brs, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.42 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.35 (brs, 1 H)		
--	---	--	--	--

Preparación de Materiales Iniciales

Los materiales iniciales para los Ejemplos indicados se obtienen en el comercio o se preparan fácilmente por métodos estándar partiendo de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son ilustraciones mas no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales iniciales empleados en las reacciones incluidas arriba.

Método 1

4-[N-(3-Isopropilaminopropil)sulfamoil]anilina.

Fluoruro de sulfanililo (6.5g, 37.1mmol), N-isopropil-1,3-propanodiamina (5.71ml, 40.8mmol) y trietilamina (5.69ml, 40.8mmol) en N-butanol (15ml) se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla se dejó enfriar, se agregó sílice y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM / amoníaco metanólico (100:0) aumentando en polaridad a (90:10) para producir el compuesto del título como un aceite claro que cristalizó al reposar (8.81g, 88%). NMR: 0.89 (d, 6H), 1.43 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 3.16 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 7.38 (d, 2H); m/z: 272.

Métodos 2-9

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento de Método 1.

Mét.	Nombre del Compuesto	m/z
2	4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilina	257

Mét.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z
3	4-[N-(3-hidroxi-2,2-	0.72 (s, 6H), 2.45 (d, 2H), 3.06 (d,	259

[Handwritten signature]
0135

	dimetilpropil)sulfamoil] aniline	2H), 4.37 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.40 (d, 2H)	
4	4-[N-(3-metoxipropil) sulfamoil]anilina	1.60 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.10 (brs, 2H), 4.90 (brt, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.55 (d, 2H)	244
5	4-[N-(2-metoxietil) sulfamoil]anilina	2.80 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 5.85 (brs, 2H), 6.60 (d, 2H), 7.1 0 (t, 1 H), 7.40 (d, 2H)	230
6	4-(N-alilosulfamoil)anilina	3.30 (t, 2H), 5.00 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.40 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.40 (d, 2H)	212
7	4-[N-(2-piperidinoetil) sulfamoil]anilina	1.30 (brm, 2H), 1.40 (brm, 4H), 2.25 (brm, 6H), 2.70 (brt, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.80 (brs, 1H), 7.40 (d, 2H)	283
8	4-(N-n-pentilsulfamoil) aniline	0.80 (t, 3H), 1.20 (brm, 4H), 1.35 (brm, 2H), 2.80 (q, 2H), 4.10 (brs, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.45 (d, 2H)	242
9	4-[N-(2,2,2-trifluoroetil) sulfamoil]anilina	3.50 (m, 2H), 5.90 (brs, 2H), 6.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (brt, 1H)	254

Método 10

N-(2-Metoxietil)-N-metil-4-nitrobenzenosulfonamida

Una solución agitada de trietilamina (2.4ml, 17.23mmol) y N-(2-metoxietil) metilamina (1.5g, 16.85mmol) en DCM (20ml) se enfrió en un baño hielo/agua. Gota a gota se agregó una solución de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (3.2g, 14.45mmol) en DCM (20ml).

La reacción se agitó durante una hora, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con

ácido clorhídrico 1M (40ml), agua (30ml) y luego salmuera. Los volátiles se evaporaron para producir el compuesto del título (3.8g). M/z: 245.

276
0135
139

Métodos 11 – 14

Usando el procedimiento de Método 10, a partir de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo y la amina apropiada obtenible en el comercio, se prepararon los siguientes compuestos.

Mét.	Nombre del Compuesto	m/z
11	<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-4-nitrobenzenosulfonamida	302
12	<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)- <i>N</i> -metil-4-nitrobenzenosulfonamida	316

Mét.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z
13	4-Nitro- <i>N</i> -(2-piperidinoetil)benzenosulfonamida	1.35 (brs, 1H), 1.72 (brm, 5H), 2.85 (brs, 2H), 3.09 (brt, 2H), 3.26 (brq, 2H), 3.35 (brm, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 8.55 (brt, 1H)	314
14	4-Nitro- <i>N</i> -(3-piperidinopropil)benzenosulfonamida	1.33 (brt, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 2.18 (brt, 6H), 2.82 (t, 2H), 8.02 (d, ^o - ^o H), 8.41 (d, 2H)	328

Método 15

N-Metil-4-nitro-*N*-(3-piperidinopropil)benzenosulfonamida

4-Nitro-*N*-(3-piperidinopropil)benzenosulfonamida (Método 14; 1g, 3.06 mmol) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se agregó en porciones hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral) (122mg, 3.05mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, luego se agregó gota a gota yodometano (210μl, 3.38mmol). Luego de 2 horas, se agregó hidruro de sodio extra (<30mg), y la reacción se agitó durante 15 minutos, luego se dejó reposar durante la noche. Se retiraron los volátiles mediante evaporación, se agregó agua (20ml) y una solución se extrajo con acetato de etilo (2x 30ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y los volátiles se evaporaron para producir el compuesto del título (830

mg). NMR: 1.34 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.60 (quintet, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.40 (d, 2H); m/z: 342.

7/14/06
0137

Método 16

4-[N-(2-Metoxietil)-N-(metil)sulfamoil]anilina

N-(2-Metoxietil)-N-metil-4-nitrobenzenosulfonamida (Método 10; 3.8g) se redujo por hidrogenación en etanol (100ml) sobre 10% paladio en carbono (400mg) a 3 bares de presión. El catalizador se retiró por filtración y los volátiles se evaporaron para producir el compuesto del título (3.2g). M/z: 245.

Métodos 17-20

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento de Método 16.

Mét.	Nombre del Compuesto	m/z	SM
17	4-[N-(2-Dietilaminoetil)sulfamoil]anilina	272	Mét.11
18	4-[N-(2-Dietilaminoetil)-N-(metil)sulfamoil]aniline	286	Mét.12
19 ¹	4-[N-(3-Piperidinopropil)sulfamoil]anilina (clorhidrato)	298	Mét.14
20 ¹	4-[N-(Metil)-N-(3-piperidinopropil)sulfamoil]anilina (clorhidrato)	312	Mét.15

¹⁰ Reducida en ácido clorhídrico 1M / etanol

Método 21

1-Nitro-4-[4-(ftalimido)butilsulfuro]fenilo

4-Nitrotiofenol (1.9g, 12.26 mmol) se agitó en DMF bajo nitrógeno y se enfrió (baño hielo/agua). Se agregó en porciones hidruro de sodio (60% dispersión en aceite: 400mg, 10mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó N-(4-bromobutil)ftalimida (2.8g, 9.93 mmol) en DMF (10ml) y la reacción se calentó a 90°C durante 1.5 horas, se enfrió a temperatura del recinto y se dejó reposar durante la noche a temperatura

1
141
0138

ambiente. Se retiraron los volátiles por evaporación, se agregó agua (20 ml) y una solución se extrajo en acetato de etilo (50 +25 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (20ml) y salmuera, se secaron y se evaporaron los volátiles. La goma resultante se trituró dos veces con isohexano. El solvente se decantó para producir el compuesto del título como un sólido (3.8g). NMR: 1.64 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.12(t, 2H), 3.60 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.81 (m, 4H), 8.06 (d, 2H).

Método 22

El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento de Método 21

Mét.	Nombre del Compuesto	NMR	M/z
22	1-Nitro-4-[3-(ftalimido)propilsulfuro]fenilo	1.97 (quin, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.71 (m, 4H), 8.10 (d, 2H)	342 (EI)

Método 23

1 -Nitro-4-[4-(ftalimido)butilsulfonil]fenilo

Una solución de óxido de cromo (VI) (3.5g, 35.0 mmol) en agua (3ml) y ácido acético glacial (12.5 ml) se agregó gota a gota durante 15 a 20 minutos a una solución de 1-nitro-4-[4-(ftalimido)butilsulfuro]fenilo (Método 21; 3.5g, 9.83 mmol) en ácido acético glacial (17.5ml) calentado a 90-100°C. La mezcla se calentó seguidamente a 100°C durante 3.5 horas. La reacción se enfrió y se vertió sobre hielo machacado (250g). El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó mediante destilación azeotrópica con metanol 3 veces para producir el compuesto del título (3.4g). M/z: 389.

Método 24

1-Nitro-4-[3-(-ftalimido)-propilsulfonil]fenilo

1-Nitro-4-[3-(ftalimido)propilsulfuro]fenilo (Método 22; 600mg) se disolvió en DCM (20ml) y metanol (1ml). Se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (70%; 1.4g) en porciones durante 10 minutos. Luego de

75 minutos se agregaron DCM (10ml), solución de bicarbonato de sodio saturado (10ml) y agua (10 ml) y una solución se agitó durante 20 minutos antes de agregar sodio saturado adicional. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título (795mg). NMR: 1.90 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 7.81 (s, 4H), 8.17 (d, 2H), 8.41 (d, 2H)

Handwritten signature and date: 4/2 01/39

Método 25

1-Nitro-4-(4-aminobutilsulfonil)fenilo

1-Nitro-4-[4-(ftalimido)butilsulfonil]fenilo (Método 23; 3g, 7.73 mmol) se calentó a 90°C en acetonitrilo (30ml) y metanol (10ml). Se agregó hidrato de hidrazina (0.76 ml, 15.7 mmol) y la reacción se calentó durante 1.5 horas, a continuación se enfrió, y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol. Los filtrados combinados se evaporaron para producir el compuesto del título (2.3g). M/z: 259.

Método 26

4-(3-Aminopropilsulfonil)-1-nitrofenilo

El compuesto del título se preparó del Método 24 usando el procedimiento de Método 25.

Método 27

1-Nitro-4-[4-(isopropilamino)butilsulfonil]fenilo

1-Nitro-4-(4-aminobutilsulfonil)fenilo (Método 25; 2g, 7.75mmol) se agitó en metanol (20ml) y se agregó acetona (2.3ml). Se agregó cianoborohidruro de sodio (730mg, 11.62mmol) en porciones durante 5 minutos y la reacción se agitó durante 2.5 horas. Se agregó agua (15ml), y los solventes orgánicos se retiraron por evaporación, se agregó más agua y una solución se extrajo con acetato de etilo (130ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (25ml) y salmuera. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en alúmina neutral (actividad II),

AD 143
0140

eluyendo con DCM aumentado la polaridad a metanol DCM (3:97) para producir el compuesto del título (1.26g). m/z: 301.

Método 28

El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento de Método 27.

Mét.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z	SM
28	4-[3-(Isopropilamino)propilsulfonil]-1-nitrofenilo	1.08 (d, 6H), 1.96 (quin, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.39 (d, 2H)	287	Mét.2 6

Método 29

4-[4-(Isopropilamino)butilsulfonil]anilina

1-Nitro-4-[4-(isopropilamino)butilsulfonil]fenilo (Método 27; 1.2g, 4mmol) se disolvió en etanol (20ml) y ácido clorhídrico 1M (6ml) y se hidrogenó a 1 atmósfera sobre 10% paladio en carbono (400mg) durante 4 horas a 1 atmósfera. El catalizador se retiró por filtración y los volátiles se evaporaron para producir el compuesto del título como una espuma. M/z: 271.

Método 30

El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento de Método 29.

Mét.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z	SM
30	4-[3-(Isopropilamino)propilsulfonil]anilina	1.19 (d, 6H), 1.89 (quintet, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 6.70 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 9.00 (brs, 2H)	257	Mét. 28

2/41
144

Método 31

2,4-Dicloro-5-cloroformilpirimidina

5-Carboxi-2,4-dihidroxipirimidina (19.0g, 0.12mol), pentacloruro de fósforo (83.5g, 0.40mol); y cloruro fosforílico (28.3ml, 0.30mol) se calentaron a 114°C durante 5 horas. Una solución resultante se enfrió durante la noche y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se purificó por destilación en vacío para producir el compuesto del título como un aceite transparente (17.85g, 70%). M/z: 211.

Método 32

5-N-*t*-Butilcarbamoil-2-cloro-4-morfolinopirimidina

Una solución de 2,4-dicloro-5-cloroformilpirimidina (Método 31; 500mg, 2.36mmol) en THF seco (5ml) se enfrió a -15°C. Se agregaron lentamente *t*-butilamina (250µl, 2.36mmol) y trietilamina (330ml, 2.36mmol) en THF seco de manera que la temperatura se mantuviera por debajo de -10°C. La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 2 horas, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. Se agregaron morfolina (208µl, 2.36mmol) y trietilamina (330µl, 2.36mmol) en THF seco (1ml) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura del recinto durante 12 horas. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (570mg, 78%). NMR: 1.30 (s, 9H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.60-3.67 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H); m/z: 299.

Métodos 33-54

Los siguientes intermedios se prepararon usando el procedimiento de Método 32 partiendo de 2,4-dicloro-5-cloroformilpirimidina (Método 31), *t*-butilamina y aminas.

Mét.	Nombre del compuesto	m/z
33 ^I	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-metilpropilamino)pirimidina	285
34 ^I	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-etilaminopirimidina	257

145
03/12

35 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-fluoroetilamino)pirimidina	273
36 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(3-etoxipropilamino)pirimidina	315
37 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4- <i>n</i> -butilaminopirimidina	285
38 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-[<i>N</i> -(metil)alilamino]pirimidina	283
39 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-[<i>N</i> -(metil)-etoxicarbonilmetilamino]pirimidina	329
40 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-[<i>N</i> -(metil)-2-cianoetilamino]pirimidina	296
41 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-dietilaminopirimidina	285
42 ¹	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-[<i>N</i> -(metil)-2-metoxietilamino]pirimidina	301
43	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina	311
44	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-[bis-(2-cianoetil)amino] pirimidina	335
45	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(3-morfolinopropilamino)pirimidina	356
46	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(ciclopropilamino)pirimidina	269
47	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(ciclopropilmetilamino) pirimidina	283
48	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(ciclohexilamino)pirimidina	311
49	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(tetrahidrofur-2-ilmetilamino)pirimidina	²
50	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(pirid-3-ilmetilamino)pirimidina	320
51	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-piperidinopirimidina	297
52	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-[<i>N</i> -(etil)-ciclohexilamino]pirimidina	339
53	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(etoxicarbonilmetilamino)pirimidina	315
54	5- <i>N-t</i> -butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-metoxicarboniletilamino)pirimidina	315

¹ Los productos se purificaron por cromatografía eluyendo con DCM metanol (100:0) aumentando en polaridad a (95:5).

² NMR: 1.35 (s, 9H); 2.5 (m, 2H); 1.8 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.95 (s, 1H) 8.48 (s, 1H), 9.96 (m, 1H).

23
0243
146**Método 55****2-Cloro-5-ciano-4-morfolinopirimidina**

5-*N*-*t*-Butilcarbamoil-2-cloro-4-morfolinopirimidina (Método 32; 560mg, 1.88mmol) en cloruro de tionilo (4ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura del recinto y los volátiles se evaporaron, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, para producir el compuesto del título como un sólido color café (425mg). NMR: 3.66-3.74 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H), 8.63 (s, 1H); m/z: 225, 227.

Método 56**2-Cloro-5-ciano-4-etilaminopirimidina**

5-*N*-*t*-Butilcarbamoil-2-cloro-4-etilaminopirimidina (Método 34; 255mg, 1.00 mmol) y cloruro de tionilo (240 ml, 3.29 mmol) en tolueno (2 ml) se calentaron a 90°C durante 15 horas. Las mezclas se dejaron enfriar a la temperatura del recinto, se agregó sílice y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM/metanol (100:0) aumentando en polaridad a (97:3) para producir el compuesto del título (86mg). NMR 1.12 (t, 3H), 3.39 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H).

Métodos 57-66

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento de Método 56 a partir del material inicial de la pirimidina apropiada.

Mét.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z	SM
57	2-Cloro-5-ciano-4-(2-metilpropilamino)pirimidina	0.86 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H)	211	Mét. 33
58	2-Cloro-5-ciano-4-(2-fluoroetilamino)pirimidina	3.64 (bt, 1H), 3.73 (bt, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (brs, 1H)	?	Mét. 35
59	2-Cloro-5-ciano-4-(3-etoxipropilamino)	1.09 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 6H),		Mét. 36

	pirimidina	8.46 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H)		
60	2-Cloro-5-ciano-4- <i>n</i> -butilaminopirimidina	0.89 (t, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.54 (brs, 1H)	209 (MH) ⁺	Mét. 37
61	2-Cloro-5-ciano-4-[<i>N</i> -(metil)alilamino]pirimidina	3.25 (s, 3H), 4.33 (d, 2H), 5.20 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 8.59 (s, 1H)		Mét. 38
62	2-Cloro-5-ciano-4-[<i>N</i> -(metil)-etoxicarbonilmetilamino]pirimidina	1.19 (t, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.51 (brs, 2H), 8.68 (s, 1H)		Mét. 39
63	2-Cloro-5-ciano-4-[<i>N</i> -(metil)-2-cianoetilamino]pirimidina	2.90 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 8.66 (s, 1H)	222	Mét. 40
64	2-Cloro-5-ciano-4-dietilaminopirimidina	1.19 (t, 6H), 3.69 (q, 4H), 8.57(s, 1H)		Mét. 41
65	2-Cloro-5-ciano-4-[<i>N</i> -(metil)-2-metoxietilamino]pirimidina	3.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 8.59 (s, 1H)		Mét. 42
66 ¹	2-Cloro-5-ciano-4-(3-morfolinopropilamino)pirimidina		282	Mét. 45

¹ Preparada por el procedimiento de Método 55.

Método 67

4-*n*-Butilamino-5-*N*-*t*-butilcarbamoil-2-4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina

4-*n*-Butilamino-5-*N*-*t*-butilcarbamoil-2-cloropirimidina (Método 37; 282mg, 1.0mmol), 4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilina (Método 2; 241mg, 0.95mmol) y cloruro de hidrógeno etéreo (993ml, 1.0mmol) en 2-butanol (2ml) se calentaron a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se agregó sílice y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM/metanol (100:0) aumentando en

polaridad a (95:5) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (372mg). M/z: 505.

148
01/45

Métodos 68-78

Los siguientes Ejemplos se prepararon todos usando el procedimiento de Método 67 a partir de 4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilina (Método 2) y la pirimidina apropiada.

Mét.	Nombre del compuesto	m/z	SM
68 ¹	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina	531	Mét. 43
69	4-[Bis-(2-cianoetil)amino]-5-N- <i>t</i> -butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	555	Mét. 44
70	4-(Ciclopropilamino)-5-N- <i>t</i> -butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	489	Mét. 46
71	4-(Ciclopropilmetilamino)-5-N- <i>t</i> -butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	503	Mét. 47
72	4-(Ciclohexilamino)-5-N- <i>t</i> -butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	531	Mét. 48
73	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}-4-(tetrahydrofur-2-ilmetilamino)pirimidina	533	Mét. 49
74	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-4-(pirid-3-ilmetilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	540	Mét. 50
75	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-4-(piperidino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	517	Mét. 51
76	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-4-[N-(etil)ciclohexilamino]-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	559	Mét. 52
77 ²	4-(N-Butoxycarbonilmetilamino)-5-N- <i>t</i> -butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	563	Mét. 53
78	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-4-(2-metoxycarboniletilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	535	Mét. 54

¹ El eluyente de la cromatografía fue isohexano/acetato de etilo (100:0) aumentando en polaridad a (50:50).

² Ocurrió intercambio de ésteres.

0145

Ab
149**Método 79****5-N-*t*-Butilcarbamoil-2,4-dicloropirimidina.**

Una solución de 2,4-dicloro-5-cloroformilpirimidina (Método 31; 9.8g, 46.3 mmol) en THF seco (50ml) se enfrió a -15°C. Se agregaron lentamente *t*-butilamina (5.2ml, 49.3mmol) y trietilamina (6.9ml, 49.5mmol) en THF seco (20ml) de tal manera que se mantuviera la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 2 horas, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos más. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para producir un aceite viscoso, y a continuación se evaporó bajo alto vacío para producir el compuesto del título como un sólido (10.48g, 90%). NMR: 1.49 (s, 9H), 6.19 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H); m/z: 248.

Método 80**5-N-*t*-Butilcarbamoil-2-cloro-4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]pirimidina.**

Una solución de trietilamina (210µl, 1.5mmol) y 1-(2-hidroxietil)piperazina (195 mg, 1.5mmol) en THF seco (3ml) se agregó a una solución de 5-N-*t*-butilcarbamoil-2,4-dicloropirimidina (Método 79; 372mg, 1.5mmol) en THF seco (2ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado resultante se retiró por filtración, la almohadilla del filtro se lavó con éter seco (5ml) y el filtrado se evaporó para producir el compuesto del título. M/z: 342 (1xCl).

Métodos 81-94

Los siguientes derivados se prepararon de 5-N-*t*-butilcarbamoil-2,4-dicloropirimidina (Método 79) y la amina apropiada usando el procedimiento de Método 80.

Mét.	Nombre del compuesto	m/z
81	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-dimetilaminoetilamino) pirimidina	300
82	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino) pirimidina	327
83	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino) pirimidina	327

84	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(cianometilamino)pirimidina	268
85	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(3,5-dimetilpiperidino)pirimidina	325
86	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]pirimidina	356
87	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina	312
88	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidina	340
89	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidina	390
90	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-4-(etoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidina	369
91	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-metilaminopirimidina	243
92	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-propynilamino)pirimidina	267
93 ¹	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-[<i>N</i> -(metil)-2,2,2-trifluoroetil amino]pirimidina	325
94	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-metoxietilamino)pirimidina	387

¹ Purificada por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH (98:2).

Método 95

2-Cloro-5-ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina

Una solución de 5-*N-t*-butilcarbamoil-2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirimidina (Método 43; 8.5 g, 0.027mol) en cloruro de tionilo (100ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. El cloruro de tionilo se retiró por evaporación y la goma resultante se trituró con isohexano/acetato de etilo (95/5), se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título NMR: 4.20 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.10 (brt, 1H); m/z: 236

Método 96

2-Cloro-5-ciano-4-ciclopropilaminopirimidina

5-*N-t*-Butilcarbamoil-2-cloro-4-ciclopropilaminopirimidina (Método 46; 2.40g, 8.92mmol) se calentó a 80-90°C con cloruro de tionilo (10ml) durante 4-6 horas. El cloruro de tionilo se retiró por evaporación, y el

85
0148

residuo se trituró con éter/acetato de etilo para producir el compuesto del título (2.00g), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Métodos 97-110

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento de Método 96 partiendo del material inicial de la pirimidina apropiada. No se caracterizaron los productos finales, si no que se usaron inmediatamente en reacciones subsiguientes.

Mét.	Nombre del compuesto	SM
97	2-Cloro-5-ciano-4-(2-dimetilaminoetilamino)pirimidina	Mét. 81
98	2-Cloro-5-ciano-4-(2,6-dimetilmorfolino)pirimidina	Mét. 82
99	2-Cloro-5-ciano-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino)pirimidina	Mét. 83
100	2-Cloro-5-ciano-4-(cianometilamino)pirimidina	Mét. 84
101	2-Cloro-5-ciano-4-(3,5-dimetilpiperidino)pirimidina	Mét. 85
102	2-Cloro-5-ciano-4-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]pirimidina	Mét. 86
103	2-Cloro-5-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina	Mét. 87
104	2-Cloro-5-ciano-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidina	Mét. 88
105	2-Cloro-5-ciano-4-[(4-etilsulfonyl)piperazin-1-il]pirimidina	Mét. 89
106	2-Cloro-4-(4-etoxycarbonilpiperazin-1-il)-5-cianopirimidina	Mét. 90
107	2-Cloro-5-ciano-4-metilaminopirimidina	Mét. 91
108	2-Cloro-5-ciano-4-(2-propynilamino)pirimidina	Mét. 92
109	2-Cloro-5-ciano-4-[N-(metil)-2,2,2-trifluoroetilamino] pirimidina	Mét. 93
110	2-Cloro-5-ciano-4-(2-metoxietilamino)pirimidina	Mét. 94

Método 111

5-Ciano-4-etilamino-2-[4-(fluorosulfonyl)anilino]pirimidina

2-Cloro-5-ciano-4-etilaminopirimidina (Método 56; 6.35g, 34.88mmol) y fluoruro de sulfanililo (6.11g, 34.88mmol) en 2-butanol (120ml) se calentaron a 95°C durante 4 horas y luego se agitaron a temperatura ambiente durante 48 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se trituró con éter para producir el compuesto del título (10.46g,

93%). NMR: 1.20 (t, 3H), 3.45(m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.52 (s, 1H); m/z: 321.

152
0149

Método 112-113

Se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento de Método 111 a partir del material inicial de la pirimidina apropiada.

Mét.	Nombre del Compuesto	NMR	m/z	SM
112	5-Ciano-4- <i>n</i> -butilamino-2-[4-(fluorosulfonil)anilino]pirimidina	0.9 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 10.87 (brs, 1H)	349	Mét. 60
113	5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-[4-(fluorosulfonil) anilino]pirimidina	4.24 (m, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.49 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H)	375	Mét. 95

Método 114

5-*N*-*t*-Butilcarbamoil-2-cloro-4-(4-clorofenoxi)pirimidina

Hidruro de sodio (105mg, 2.63mmol) se agregó a una solución de 4-clorofenol (338mg, 2.63mmol) en THF seco (10ml). Cuando se hubo detenido la efervescencia, esta solución se agregó lentamente a una solución de 5-*N*-*t*-butilcarbamoil-2,4-dicloropirimidina (Método 79; 680mg, 2.74 mmol) en THF seco (15ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró por evaporación y el sólido resultante se suspendió en éter dietílico. Los insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se lavó con solución 2M de hidróxido de sodio, solución de ácido cítrico, agua y salmuera y a continuación se secaron. Los volátiles se retiraron por evaporación para producir el compuesto del título (880m-, 99%).

40
0150
153

Método 115**2-Cloro-4-(4-clorofenoxi)-5-cianopirimidina**

Una solución de 5-*N*-*t*-butilcarbamoil-2-cloro-4-(4-clorofenoxi)pirimidina (Método 114; 200mg, 0.59mmol) en cloruro de tionilo (5ml, 69mmol) se calentó a reflujo (95°C) durante 18 horas. El cloruro de tionilo se retiró por evaporación para producir el compuesto del título (210mg). NMR: 7.35 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 9.20 (s, 1H).

Método 116**4-[*N*-(2,3-Epoxypropil)sulfamoil]nitrobenceno**

Sulfonamida de *p*-nitrobenceno (6.06g, 30mmol) se agregó en porciones a una solución de hidróxido de sodio (1.32g, 33mmol) en agua (60ml) a la temperatura del recinto. Rápidamente se agregó epibromohidrina (4.5g, 33mmol) gota a gota y la solución se agitó a la temperatura del recinto durante 24 horas. La mezcla se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con DCM (2 x 30ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y los volátiles se retiraron por evaporación. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con DCM/metanol (100:0) aumentando en polaridad a (99:1) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (2.5g, 32%); NMR (CDCl₃) 2.65 (m, 1H), 2.80 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 5.08 (brs, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.38 (d, 2H); m/z: 257.

Método 117**4-[*N*-(2-Hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoil]nitrobenceno**

4-[*N*-(2,3-Epoxypropil)sulfamoil]nitrobenceno (Método 116, 1g, 3.88mmol) y piperidina (0.34g, 4mmol) en 1-propanol (75ml) se calentaron a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se evaporó. El aceite amarillo resultante se trituró con éter dietílico, se recogió por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título 1.2g

(90%). NMR: 1.26 - 1.50 (m, 6H), 2.10 - 2.28 (m, 6H), 2.70 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.40 (d, 2H); m/z: 344.

154
0151

Método 118

4-[N-(2-Hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoil]anilina

Formato de amonio (1.1g, 17.46mmol) seguido por una lechada de catalizador de 10% paladio en carbono (0.7g) en etanol se agregó en porciones a una suspensión de 4-[N-(2-hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoil] nitrobenceno (Método 117; 1.2g, 3.5mmol) en etanol (100ml). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el catalizador se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas. La almohadilla del filtro se lavó con etanol y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se trituro con éter dietílico, se recogió por filtración y se secó, para producir el compuesto del título (0.93g, 85%) como un sólido de color verde pálido. NMR: 1.3 - 1.5 (m, 6H), 2.10-2.32 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.50 (brs, 1H), 5.85 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.98 (brs, 1H), 7.39 (d, 2H); m/z: 314.

Método 119

4-[4-(2-Acetoxyetilpiperazin-1-il)1-5-ciano-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina

Cloruro de tionilo (1.5 ml) se agregó a 4-[4-(2-acetoxyetilpiperazin-1-il)]-5-N-*t*-butilcarbamoil-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino} pirimidina (Método 120; 570 mg), y la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, los volátiles se evaporaron, el residuo se trituro con acetato de etilo y se recogió por filtración para producir el compuesto del título (290mg). M/z 518.

Método 120

4-[4-(2-Acetoxyetilpiperazin-1-il)]-5-N-*t*-buticarbamoil-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina

[Handwritten signature]
0252
155

5-*N-t*-Butilcarbamoil-4-[4-(2-hidroxietylperazin-1-il)]-2-{4-[*N*-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina (Método 121; 1g.) se disolvió en piridina (5ml) a la temperatura del recinto, se agregó 4-dimetilaminopiridina (~5mg), seguida por la adición gota a gota de anhídrido acético (0.29ml, 3mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Los volátiles se evaporaron, se agregó agua y la reacción se extrajo con EtOAc (2x20ml), se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para producir una goma (400mg). El residuo se disolvió en DCM (10ml), se agregó trietilamina (300µl, 4.1mmol) seguida por gota a gota de cloruro de acetilo (100 µl, 1.15 mmol). La reacción se agitó a la temperatura del recinto durante 4 horas, seguidamente los volátiles se evaporaron. El residuo se suspendió en acetato de etilo, los insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó para producir el compuesto del título como un aceite (570 mg) el cual se utilizó sin purificación adicional.

Método 121

5-*N-t*-Butilcarbamoil-4-[4-(2-hidroxietylperazin-1-il)]-2-{4-[*N*-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina

5-*N-t*-Butilcarbamoil-2-cloro-4-[4-(2-hidroxietylperazin-1-il)]pirimidina (Método 80, 1.5mmol) y 4-[*N*-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilina (Método 4; 330mg, 1.35mmol) en 2-butanol (5ml) se calentaron a 95°C durante 5 minutos. Se agregó cloruro de hidrógeno etéreo 1M (1.5ml, 1.5mmol) y el calentamiento se continuó a 95°C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron, el residuo se trituró con acetato de etilo y se recogió por filtración para producir el compuesto del título (1g). M/z 550.

Ejemplo 133

Las siguientes ilustran formas representativas de dosificación farmacéutica que contienen el compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo* (en lo sucesivo compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:-

4/3
0153
156

(a): Comprimido I	mg/comprimido
Compuesto X	100
Lactosa Ph.Eur	182.75
Sodio de croscarmelosa	12.0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta)	2.25
Estearato de magnesio	3.0

(b): Comprimido II	mg/comprimido
Compuesto X	50
Lactosa Ph.Eur	223.75
Sodio de croscarmelosa	6.0
Almidón de maíz	15.0
Polivinilpirrolidona (5% p/v pasta)	2.25
Estearato de magnesio	3.0

(c): Comprimido III	mg/comprimido
Compuesto X	1.0
Lactosa Ph.Eur	93.25
Sodio de croscarmelosa	4.0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta)	0.75
Estearato de magnesio	1.0

(d): Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X	10
Lactosa Ph.Eur	488.5
Estearato de magnesio	1.5

0154
157

(e): Inyección I	(50 mg/ml)
Compuesto X	5.0% p/v
Solución 1M de hidróxido de sodio	15.0% v/v
Ácido clorhídrico 0.1 M	(para ajustar pH a 7.6)
Polietilen glicol 400	4.5% p/v
Agua para inyección	a 100%

(f): Inyección II	(10 mg/ml)
Compuesto X	1.0% p/v
Fosfato de sodio BP	3.6% p/v
Solución 0.1M de hidróxido de sodio	15.0% v/v
Agua para inyección	a 100%

(g): Inyección III	(1mg/ml, tamponada a pH6)
Compuesto X	1.0% p/v
Fosfato de sodio BP	2.26% p/v
Ácido cítrico	0.38% p/v
Polietilen glicol 400	3.5% p/v
Agua para inyección	a 100%

Nota

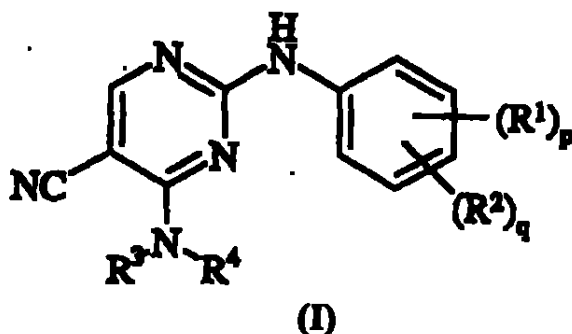
Las formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Los comprimidos (a)-(c) pueden recubrirse entéricamente por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar una cubierta de ftalato de acetato de celulosa.

158.

0255

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo;

p es 0-4; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es sulfamoilo o un grupo B-E-;

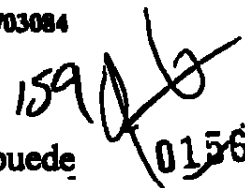
q es 0-2; en donde los valores de R^2 pueden ser iguales o diferentes; y en donde $p + q = 1-5$;

R^3 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} cicloalquilo; en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más M;

R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo o heterociclilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Z;

o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido en carbono por uno o más M; en donde dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q;

B se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenilo, un grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde B puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más D; y en donde si dicho

159 
0156

grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_n-, -SO₂N(R^a)- o -N(R^a)SO₂-; en donde R^a es hidrógeno o C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por uno o más D y r es 1-2;

D se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo; en donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más V;

M se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₃₋₈cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; en donde M puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más P; y en donde dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de T;

P, X y V se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, difluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo,

166
0157

etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; y

G, Q, T y Z se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo en donde G, Q y T pueden independientemente sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más X; o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde p es 0 o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en donde R² es sulfamoilo o un grupo B-E; en donde

B se selecciona de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde B puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más D; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de G;

E es -S(O)_r- o -N(R^a)SO₂-; en donde R^a es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y r es 2;

D se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino y C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2; en donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

V se selecciona de hidroxilo y dimetilamino; y

G se selecciona de C₁₋₄alquilo;

o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

2161
0158

4. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 en donde q es 1 o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

5. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 en donde R³ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo; en donde R³ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R⁴ es C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo o C₃₋₈cicloalquilo; en donde R⁴ puede sustituirse opcionalmente por uno o más M;

o R³ y R⁴ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido en carbono por uno o más M; en donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q;

M se selecciona independientemente de halo, ciano, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₃₋₈cicloalquilo o un grupo heterocíclico; en donde M puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de P;

P y X se seleccionan independientemente de hidroxilo y metoxi; y

Q se selecciona de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo o C₁₋₄alcoxycarbonilo; en donde G puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más X;

o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

6. Un compuesto de fórmula (I) como se ilustra en la reivindicación 1 en donde:

p es 0;

R² es sulfamoilo, mesilo, etilsulfonilo, 2-etoxietilsulfonilo, propilsulfonilo, 3-isopropilaminopropilsulfonilo, 4-isopropilaminobutilsulfonilo, N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(pirid-3-ilmetil)sulfamoilo, N-(pirid-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(metil)sulfamoilo, N-(2-metoxietil)sulfamoilo, N-(2-etiltioetil)sulfamoilo, N-(2-morfolinoetil)sulfamoilo, N-(2-

162
 0159

piperidinoetil)sulfamoilo, *N*-(2-pirid-2-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-pirrolidin-1-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-imidazol-4-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-isopropilaminoetil)sulfamoilo, *N*-(2-mesiletíl)sulfamoilo, *N*-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, *N*-[2-(1-etilpirrolidin-2-il)etil]sulfamoilo, *N*-(2-pirid-2-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-dietilaminoetil)sulfamoilo, *N*-(2-pirid-4-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-acetamidoetil)sulfamoilo, *N*-(2-dimetilaminoetil)sulfamoilo, *N*-2-[(5-metil-1,3,4-triazol-2-il)etil]sulfamoilo, *N*-(2-hidroxietil)sulfamoilo, *N*-(2-cianoetil)sulfamoilo, *N*-(2-dietilaminoetil)-*N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2-metoxietil)-*N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, *N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropilaminopropil)sulfamoilo, *N*-(3-metoxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-imidazol-1-ilpropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxi-3-aminopropil)sulfamoilo, *N*-(3-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-etoxipropil)sulfamoilo, *N*-[3-(2-dimetilaminoetil)propil]sulfamoilo, *N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxi-3-piperidinopropil)sulfamoilo, *N*-(3-piperidinopropil)-*N*-(metil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxibutil)sulfamoilo, *N*-(pentil)sulfamoilo, *N*-(5-hidroxipentil)sulfamoilo, *N*-(alil)sulfamoilo o *N*-(2-propinil)sulfamoilo;

q es 1 y R^2 es para al grupo amino en la anilina de fórmula (I); y

R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman isobutilamino, etilamino, 2-fluoroetilamino, 3-etoxipropilamino, butilamino, 2,2,2-trifluoroetilamino, 3-morfolinopropilamino, ciclopropilamino, ciclopropilmetilamino, ciclohexilamino, tetrahidrofur-2-ilmetilo, 2-dimetilaminoetilamino, cianometilamino, pirid-3-ilmetilamino, butoxicarbonilmetilamino, 2-(metoxicarbonil)etilamino, 2-hidroxietilamino, metilamino, 2-propinilamino, 2-metoxietilamino, 2-imidazol-4-iletilamino, 2-(2-hidroxietoxi)etilamino, 2,3-dihidroxipropilamino, 2,2-dimetildioxolan-4-ilmetilamino, propilamino, *N*-metil-*N*-aliloamino, *N*-metil-*N*-etoxicarbonilmetilamino, *N*-metil-*N*-(2-cianoetil)amino, dietilamino, *N*-metil-*N*-(2-metoxietil)amino, bis-(2-cianoetil)amino, *N*-etil-*N*-ciclohexilamino, *N*-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)amino, *N*-metil-*N*-(2-propinil)amino, morfolino, 2,6-dimetilmorfolino, 3,5-dimetilpiperidino,

00
163
01/03

piperidino, 4-(2-metoxietil)piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-etilsulfonilpiperazin-1-ilo, 4-etoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, y 3-hidroxipirrolidin-1-ilo;

o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

7. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de: 5-Ciano-4-*n*-butilainino-2-(4-mesilanilino)pirimidina; 5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[*N*-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina; 5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[*N*-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina; 5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[*N*-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina; 5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[*N*-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina; 5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-[4-(etilsulfonil)anilino]pirimidina; 5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-(4-mesilanilino)pirimidina; 5-Ciano-4-etilamino-2-[4-(*N*-metilsulfamoil)anilino]pirimidina; 5-Ciano-4-ciclopropilamino-2-{4-[*N*-(2-metoxietil)-*N*-(metil)sulfamoil] anilino}pirimidina; y 5-Ciano-4-(etilamino)-2-(4-etilsulfonil)anilino) pirimidina; o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*, como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

9. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*, como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso como un medicamento.

10. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*, como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la fabricación de un medicamento para uso en

10/64
0161

la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

11. Un método de producir un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo* como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo* como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica para uso en la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

10 165
01/02

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

BRYANT, Tracey
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Apdo. Postal 272
Mereside, Alderley Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 4GR
GRAN BRETAÑA

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

28/03/2002

Referencia del expediente del solicitante o apoderado

100117/ WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT / GB 01 / 03084

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

06/07/2001

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

11/07/2000

Solicitante

ASTRAZENECA AB y colaboradores.

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe – en caso dado con los anexos correspondientes – se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.
4. **RECORDATORIO**

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Nombre y dirección postal de la oficina encargada del examen internacional



Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. (+ 49-89) 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: (+ 49-89) 2399 – 4465

Empleado Autorizado

LODOLO F
Tel. (+ 49-89) 2399 2828

Formulario PCT/IPEA/416 (Julio 1992) P20473

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

166
10
0183

Referencia del expediente del solicitante o apoderado 100117/ WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del Informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT / GB 01 / 03084	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 06/07/2001	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 11/07/2000
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07D239/48		
Solicitante ASTRAZENECA AB y colaboradores.		

1. Este Informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2. Este INFORME comprende en total de _____ hojas, inclusive esta portada ☐ Además se adjuntan ANEXOS al Informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este Informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT). Estos anexos comprenden en total de _____ hojas.
3. Este Informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: I ☒ Base del Informe II ☐ Prioridad III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención V ☒ Comprobación justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones en apoyo de esta comprobación VI ☐ Ciertos documentos enumerados VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 15/01/2002	Fecha de la preparación de este Informe 25/03/2002
Nombre y dirección postal de la oficina encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399 - 0 Tlx 523056 epmu d Fax (+49-89) 2399 - 4485	Empleado Autorizado VERHULST W

167
10/1

I. Base del Informe

0164

La base de este informe de examen preliminar la constituye la solicitud tal como se radicó originalmente.

III. Ausencia de formulación de opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva o ser aplicable industrialmente no ha sido objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no se han investigado (Artículo 17(2) (a) ó (3) y Regla 66.1 (e) PCT); véase también el informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada bajo Regla 66.2(a)(II) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

En la medida en que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (véase ítem II (más arriba en el texto), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en las reivindicaciones, que han sido objeto de un informe de búsqueda internacional, satisface los criterios mencionados en Artículo 33(1) PCT, es decir, parece ser novedosa, implicar actividad inventiva y ser industrialmente aplicable.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

168/
0265
X

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

AVISO DE INFORMACIÓN AL SOLICITANTE
DE LA COMUNICACIÓN DE SOLICITUD
INTERNACIONAL A LAS OFICINAS
DESIGNADAS

(PCT Regla 47.1(c), primera frase)

A:

BRYANT, Tracey
AstraZeneca
Global Intellectual Property
Alderley Park, Mereside
Apdo. Postal 272, Macclesfield
Cheshire, SK10 4GR
REINO UNIDO

Fecha de envío (Día/Mes/Año) 17 de enero de 2002 (17.01.02)		COMUNICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del expediente del solicitante o apoderado 100117/ WO		
No. de Solicitud Internacional PCT / GB 01 / 03084	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 6 de julio de 2001 (06.07.01)	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 11 de julio de 2000 (11.07.00)
Solicitante ASTRAZENECA AB y colaboradores.		

1. Por el presente se notifica que la Oficina Internacional, tal como se contempla en el Artículo 20, ha comunicado la solicitud internacional a las siguientes Oficinas seleccionadas en la fecha indicada más arriba como la fecha de envío postal de esta notificación:
KP, KR, US

De acuerdo con Regla 47.1 (c), tercera frase, aquellas Oficinas aceptarán la presente notificación como evidencia concluyente que la comunicación de la solicitud internacional ha tenido lugar debidamente en la fecha de envío postal indicada más arriba y que no se requiere que el solicitante suministre copia de la solicitud internacional a la Oficina(s) seleccionada(s).

2. Las siguientes Oficinas seleccionadas han renunciado al requerimiento de dicha comunicación en este momento:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC,
EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,

La comunicación se hará a aquellas Oficinas únicamente previa su solicitud. Además, aquellas Oficinas no le exigen al solicitante suministrar una copia de la solicitud internacional (Regla 48.1(a-iii)).

3. Incluida a esta notificación se encuentra una copia de la solicitud internacional tal como la publica la Oficina Internacional el 17 de enero de 2002 (17.01.02) bajo el No. WO 02/04428

RECORDATORIO CON RESPECTO AL CAPÍTULO II (Artículo 31(2)(a) y Regla 84.2)

Si el solicitante quiere posponer su entrada en la fase nacional hasta 30 meses (o por más tiempo en algunas Oficinas) desde la fecha de prioridad, tiene que presentarse una petición de examen preliminar internacional ante la Administración de Examen Preliminar Internacional antes del vencimiento de 18 meses a partir de la fecha de prioridad.

Es responsabilidad exclusiva del solicitante monitorear el límite de tiempo de 18 meses.

Tenga en cuenta que únicamente un solicitante, que sea un nacional o residente de un Estado Signatario del PCT al cual está obligado por el Capítulo II, tiene el derecho de presentar una petición de examen preliminar internacional (en la actualidad, todos los Estados Signatarios del PCT están obligados por el Capítulo II).

RECORDATORIO CON RESPECTO A LA ENTRADA EN LA FASE NACIONAL (Artículo 22 ó 38(1))

Si el solicitante desea proseguir con la solicitud internacional en la fase nacional, tiene que realizar en un término de 20 meses o 30 meses, o posteriormente en algunas Oficinas, los actos mencionados allí ante cada Oficina designada o elegida.

Para información importante adicional sobre los límites de tiempo y los actos a realizarse para ingresar en la fase nacional, véase el Anexo al Formulario PCT/IB/301 (Notificación de Recibo de la Copia del Registro) y la Guía del Solicitante PCT, Volumen II.

The international Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Empleado Autorizado J. Zahra Teléfono No. (41-22) 338.91.11
--	---

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. 169
PCT/GB 01/03084

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
IPC 7 C07D239/48 C07D403/04 C07D403/12 C07D401/12 A61K31/505
A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con ambas, la Clasificación Nacional e IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido y símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada distinta de la documentación mínima siempre que dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base electrónica de datos consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, eventualmente, términos de búsqueda empleados)

CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Designación del documento, con indicación, si se considera apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reivindicación No.
A	W0 00 39101 A (ASTRAZENECA) 6 de julio de 2000 (2000-07-08) página 109; reivindicaciones; ejemplos 41,145	1, 8-12
A	DIANE H. BOSHELL ET AL.: "SYNTHESIS A. TYROSINE KINASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIE OF 2-AMINO-8H-PYRIDO '2, 3-DIPYRIMIDINES:" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 41,no. 22, 1998, páginas 4365-4377, XP002179356 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 página 4365 -página 4373; ejemplo 33	1, 8-12

☐ Otros documentos se enumeran en la continuación de cuadro C.

☒ Miembros de la familia de patente se enumeran en el anexo.

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general del arte pero que no se considera que sea de relevancia particular

"E" documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o después

"L" documento que puede arrojar dudas con respecto a la reivindicación (reivindicaciones) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra designación u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento referente a una divulgación verbal, uso, exhibición u otros medios

"P" documento publicado con anterioridad a la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reclamada

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la aplicación pero citado para entender el principio o teoría subyacente a la invención.

"X" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso innovador si el documento se toma solo.

"Y" documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso innovador si el documento se combina con uno o más de dichos documentos, siendo obvia dicha combinación a una persona con habilidades en el arte.

"Z" documento miembro de la misma familia de patente

Fecha de la conclusión actual de la búsqueda internacional

5 de octubre de 2001

Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional

19/10/2001

Nombre y dirección postal de la Oficina de Búsqueda Internacional (ISA)

European Patent Office, P.B. 5818 patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Funcionario autorizado

Francois, J

67
o.
170

Solicitud Internacional No.
PCT/B 01-03084

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro (s) de familia de patente	Fecha de publicación
WO 0039101 A	08-07-2000	AU 1874300 A WO 0039101 A1	31-07-2000 08-07-2000

PCT

PETICIÓN

El suscrito pide que se tramite la presente solicitud internacional de acuerdo con el Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes.

A rellenar por la Oficina de Registro

0168

No. de Solicitud Internacional

Fecha Internacional de Presentación

Nombre de la Oficina de Registro y "PCT International Application"

No. de solicitud del solicitante o apoderado (en caso de requerirse)(máx. 12 caracteres) 100117/WO

Cuadro No. I TÍTULO DE LA INVENCION
COMPUESTOS QUÍMICOS

Cuadro No. II SOLICITANTE

☐ Esta persona es simultáneamente el inventor

Nombre y dirección: (Apellido, nombre de pila; en caso de personas jurídicas denominación oficial completa. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este cuadro en la dirección es el país de la sede o domicilio del solicitante, siempre que a continuación no se indique un país de la sede o domicilio.)

ASTRAZENECA UK LIMITED
15 Stanhope Gate
SUECIA

Teléfono No.:
+44-1625-518485

Fax No.:
+44-1625-510752

Télex:
669095/669388

Applicant's registration No. with the Office

Nacionalidad (país):
SE

Sede o domicilio (país):
SE

La siguiente persona es solicitante para los siguientes países

☐ todos los países destinatarios

☐ todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos de América

☐ sólo los Estados Unidos de América

☒ los países indicados en el cuadro adicional

Cuadro No. III OTRO SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (Apellido, nombre de pila; en caso de personas jurídicas denominación oficial completa. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este cuadro en la dirección es el país de la sede o domicilio del solicitante, siempre que a continuación no se indique un país de la sede o domicilio.)

ASTRAZENECA UK LIMITED
15 Stanhope Gate
London
W1Y 6LN
GB

Esta persona es:

☒ únicamente solicitante

☐ solicitante e inventor

☐ únicamente inventor (Si esta cuadrícula está marcada, entonces no son necesarios los siguientes datos.)

Nacionalidad (País):
GB

Sede o Domicilio (País):
GB

La siguiente persona es solicitante para los siguientes países

☐ todos los países destinatarios

☐ todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos de América

☐ sólo los Estados Unidos de América

☒ los países indicados en el Cuadro Adicional

☒ Otros solicitantes y/o (otros) inventores se indican en una hoja de continuación.

Cuadro No. IV APODERADO O REPRESENTANTE CONJUNTO; OTRA DIRECCIÓN PARA ENVÍOS

La siguiente persona se designa / ha sido designada por el presente para actuar en nombre del inventor (inventores) ante las oficinas internacionales competentes en la siguiente calidad:

☒ apoderado

☐ representante conjunto

Nombre y dirección: (Apellido, nombre de pila; en caso de personas jurídicas denominación oficial completa. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país.)

BRYANT, Tracey et al
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
P.O. Box 272
Mereside, Alderley Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 4GR, GB
GRAN BRETAÑA

Teléfono No.:
(01625) 513228

Fax No.:
(01625) 513358

Teléfono No.:
669095/669388

No. de registro del Apoderado en la Oficina

☐ Dirección para envíos: Esta cuadrícula hay que marcarla si no se ha designado un apoderado o representante conjunto y en vez de ello se ha indicado en el cuadro anterior una dirección especial para envíos.

Continuación de la Cuadro No. III OTROS SOLICITANTES Y/O (OTROS) INVENTORES

De no utilizarse ninguna de los siguientes cuadros, entonces esta hoja no debería adjuntarse a la solicitud.

Nombre y dirección: (Apellido, nombre de pila; en caso de personas jurídicas denominación oficial completa. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este cuadro en la dirección es el país de la sede o domicilio del solicitante, siempre que a continuación no se indique un país de la sede o domicilio.)

THOMAS, Andrew Peter
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire, SK10 4TG
GB

Esta persona es:

- ☐ únicamente solicitante
☒ solicitante e inventor

☐ únicamente inventor (Si esta cuadrícula está marcada, entonces no son necesarios los siguientes datos.)

No. de registro del Apoderado en la Oficina

Nacionalidad (País):

GB

Sede o Domicilio (País):

GB

La siguiente persona es solicitante para los siguientes países

☐

todos los países destinatarios

☐

todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos de América

☒

sólo los Estados Unidos de América

☐

los países indicados en el Cuadro Adicional

Nombre y dirección: (Apellido, nombre de pila; en caso de personas jurídicas denominación oficial completa. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este cuadro en la dirección es el país de la sede o domicilio del solicitante, siempre que a continuación no se indique un país de la sede o domicilio.)

NEWCOMBE, Nicholas John
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire, SK10 4TG
GB

Esta persona es:

- ☐ únicamente solicitante
☒ solicitante e inventor

☐ únicamente inventor (Si esta cuadrícula está marcada, entonces no son necesarios los siguientes datos.)

No. de registro del Apoderado en la Oficina

Nacionalidad (País):

GB

Sede o Domicilio (País):

GB

La siguiente persona es solicitante para los siguientes países

☐

todos los países destinatarios

☐

todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos de América

☒

sólo los Estados Unidos de América

☐

los países indicados en el cuadro adicional

Nombre y dirección: (Apellido, nombre de pila; en caso de personas jurídicas denominación oficial completa. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este cuadro en la dirección es el país de la sede o domicilio del solicitante, siempre que a continuación no se indique un país de la sede o domicilio.)

HEATON, David, William
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire, SK10 4TG
GB

Esta persona es:

- ☐ únicamente solicitante
☒ solicitante e inventor

☐ únicamente inventor (Si esta cuadrícula está marcada, entonces no son necesarios los siguientes datos.)

No. de registro del Apoderado en la Oficina

Nacionalidad (País):

GB

Sede o Domicilio (País):

GB

La siguiente persona es solicitante para los siguientes países

☐

todos los países destinatarios

☐

todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos de América

☒

sólo los Estados Unidos de América

☐

los países indicados en el cuadro adicional

Nombre y dirección: (Apellido, nombre de pila; en caso de personas jurídicas denominación oficial completa. En la dirección hay que indicar el código postal y el nombre del país. El país indicado en este cuadro en la dirección es el país de la sede o domicilio del solicitante, siempre que a continuación no se indique un país de la sede o domicilio.)

Esta persona es:

- ☐ únicamente solicitante
☐ solicitante e inventor

☐ únicamente inventor (Si esta cuadrícula está marcada, entonces no son necesarios los siguientes datos.)

No. de registro del Apoderado en la Oficina

Nacionalidad (País):

Sede o Domicilio (País):

La siguiente persona es solicitante para los siguientes países

☐

todos los países destinatarios

☐

todos los países destinatarios con excepción de los Estados Unidos de América

☐

sólo los Estados Unidos de América

☐

los países indicados en el cuadro adicional

☐

Otros solicitantes y/o (otros) inventores tienen que indicarse en una hoja de continuación adicional.

Cuadro No. V DESIGNACIÓN DE PAÍSES Marque los siguientes cuadros de verificación, tiene que marcarse uno por lo menos

Por el presente se adoptan las siguientes disposiciones según Regla 4.9 (a)

Patente Regional

- ☒ **AP** Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leona, SZ Swazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe y cualquier otro país, que sea país signatario del Protocolo de Harare y del PCT.
- ☒ **EA** Patente Eurselítica: AM Armenia, AZ Azerbaiyán, BY Bielorrusia, KG Kirghistán, KZ Kazajistán, MD República de Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tayikistán, TM Turkmenistán y cualquier otro país, que sea país signatario del Convenio Eurselítico de Patentes y del PCT.
- ☒ **EP** Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, DE Alemania, DK Dinamarca, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Holanda, PT Portugal, SE Suecia, TR Turquía, y cualquier otro país, que sea país signatario del Convenio Europeo de Patentes y del PCT.
- ☒ **OA** Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF República de África Central, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GW Guinea-Bisáu, ML Mali, MR Mauritania, NE Nigeria, SN Senegal, TD Chad, TG Togo y cualquier otro país, que sea país signatario de la OAPI y del PCT (en caso de que se desee otro tipo de derecho de protección u otro procedimiento, favor indicar en la línea punteada).

Patente Nacional (en caso de que se desee otro tipo de derecho de protección u otro procedimiento, favor indicar en la línea punteada):

- | | | |
|--|---|---|
| ☒ AE Emiratos Árabes Unidos | ☒ GE Georgia | ☒ MW Malawi |
| ☒ AG Antigua y Barbados | ☒ GH Ghana | ☒ MX México |
| ☒ AL Albania | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ AM Armenia | ☒ HR Croacia | ☒ NO Noruega |
| ☒ AT Austria | ☒ HU Hungría | ☒ NZ Nueva Zelanda |
| ☒ AU Australia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Polonia |
| ☒ AZ Azerbaiyán | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ BA Bosnia-Herzegovina | ☒ IN India | ☒ RO Rumania |
| | ☒ IS Islandia | ☒ RU Federación Rusa |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japón | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudán |
| ☒ BR Brasil | ☒ KG Kirghistán | ☒ SE Suecia |
| ☒ BY Bielorrusia | ☒ KP República Popular Democrática | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belice | ☒ de Corea | ☒ SI Eslovenia |
| ☒ CA Canadá | ☒ KR República de Corea | ☒ SK Eslovaquia |
| ☒ CH y LI Suiza y Liechtenstein | ☒ KZ Kazajistán | ☒ SL Sierra Leona |
| ☒ CN China | ☒ LC Santa Lucha | ☒ TJ Tayikistán |
| ☒ CO Colombia | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistán |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LR Liberia | ☒ TR Turquía |
| ☒ CU Cuba | ☒ LS Lesotho | ☒ TT Trinidad y Tobago |
| ☒ CZ República Checa | ☒ LT Lituania | |
| ☒ DE Alemania | ☒ LU Luxemburgo | ☒ TZ República Unida de Tanzania |
| ☒ DK Dinamarca | ☒ LV Letonia | ☒ UA Ucrania |
| ☒ DM Dominica | ☒ MA Marruecos | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Argelia | ☒ MD República de Moldavia | ☒ US Estados Unidos de América |
| ☒ EE Estonia | | ☒ UZ Uzbekistán |
| ☒ ES España | ☒ MG Madagascar | ☒ VN Vietnam |
| ☒ FI Finlandia | ☒ MK Antigua República de Yugoslavia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB Reino Unido | ☒ Macedonia | ☒ ZA Sudáfrica |
| ☒ GD Granada | ☒ MN Mongolia | ☒ ZW Zimbabwe |

Cuadros de verificación para designación de países, que ingresaron al PCT luego de la publicación de este Formulario

- ☒ **Examen** ☐ ☐ ☐
- ☐ ☐ ☐ ☐

Explicación relativa a las disposiciones preventivas: Además de las disposiciones arriba mencionadas el solicitante, según Regla 4.9 inciso b, realiza además todas las demás disposiciones permitidas según el PCT con excepción de las disposiciones mencionadas en el cuadro adicional, que se exceptúan de esta explicación. El solicitante declara que estas disposiciones adicionales están sujetas una confirmación y que cada disposición adicional, que no se confirmó luego de transcurrido 15 meses a partir de la fecha de prioridad, una vez transcurrido este plazo se considera como retirada por el solicitante. (La confirmación (inclusive los honorarios) tiene que llegar a la Oficina de Registro en un plazo de 15 meses.)

Cuadro Adicional Si este Cuadro Adicional no se utiliza, entonces esta hoja no debería adjuntarse a la solicitud.

- I. Si, en cualquiera de los Cuadros, excepto Cuadros No. VIII(i) a (v) para los cuales se provee un cuadro de continuación el espacio es insuficiente para suministrar toda la información: en tal caso, escriba "Continuación del Cuadro No. (indicar el número del Cuadro) y consigne la información en la misma forma en que se requiera de acuerdo con los títulos del Cuadro en el cual el espacio era insuficiente, en particular:
 - (i) si hay más de dos solicitantes y/o inventores y no se dispone de una "hoja de continuación": en este caso escriba "Continuación del Cuadro No. III" y consigne los datos prescritos para cada persona adicional en el Cuadro No. III. El país de la dirección indicado en este cuadro es el Estado (es decir, el país) de la sede o domicilio del solicitante, siempre que no se indique un Estado de la sede o domicilio;
 - (ii) si, en el Cuadro No. II o en cualquiera de los sub-cuadros de Cuadro No. III, está marcada la indicación "los Estados indicados en el Cuadro Adicional": en este caso, escriba "Continuación del Cuadro No. II", o "Continuación del Cuadro No. III", respectivamente, o "Continuación del Cuadro No. II y No. III" (dependiendo del caso) e indique el nombre del solicitante o los nombres de los solicitantes y junto a (cada) nombre el Estado o los Estados (y/o, en caso dado, la Patente ARIPO, Euroasiática, Europea u OAPI), para cuyos efectos los cuales la persona señalada es el solicitante;
 - (iii) si el inventor o inventor/solicitante - indicado en el Cuadro No. II o III - no está designado como inventor para todos los Países Destinatarios o para los Estados Unidos de América: en este caso escriba "Continuación del Cuadro No. II", "Continuación del Cuadro No. III", respectivamente, "Continuación del Cuadro No. II y No. III" (según sea el caso) e indique el nombre del solicitante o los nombres de los solicitantes y junto a (cada) nombre el Estado o los Estados (y/o, en caso dado, la Patente ARIPO, Euroasiática, Europea u OAPI), para cuyos efectos la persona señalada es el inventor;
 - (iv) si además del apoderado o los apoderados, que se indican en el Cuadro No. IV, se designan otros apoderados: en este caso escriba "Continuación del Cuadro No. IV", y consigne para cada apoderado adicional los datos prescritos correspondientes en el Cuadro No. IV;
 - (v) si en Cuadro No. V el nombre de cualquier Estado (u OAPI) está acompañado por la indicación "Patente Adicional" o "Certificado Adicional", o si en el Cuadro No. V el nombre de los Estados Unidos de América está acompañado por una indicación "Continuación" o "Continuación Parcial": en tal caso escriba "Continuación del Cuadro No. V" y consigne el nombre de cada Estado respectivo (u OAPI) y a renglón seguido del nombre de cada Estado respectivo (u OAPI) el número del título original o solicitud original y la fecha de otorgamiento del título original o presentación de la solicitud original;
 - (vi) si, en el Cuadro No. VI, hay más de cinco solicitudes previas cuya prioridad se reivindica: en tal caso, escriba "Continuación del Cuadro No. VI" y consigne para cada solicitud adicional previa el mismo tipo de información que se requiere en el Cuadro No. VI;
2. si, con respecto a la declaración de designación preventiva contenida en el Cuadro No. V, el solicitante quiere excluir cualquier Estado(s) del alcance de esta declaración: en tal caso escriba "Designación (Designaciones) excluida (excluidas) de la declaración de designación preventiva" e indique el nombre o el código de dos letras de cada Estado así excluido.

Continuación del Cuadro II:

ASTRAZENECA AB es solicitante para los efectos de:
Todos los estados designados con excepción de MG, Madagascar y US, Estados Unidos de América

Continuación del Cuadro III:

ASTRAZENECA UK LIMITED es solicitante para el efecto de:

MG, Madagascar

0172175
✓

Cuadro No. VI REVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	No. de la solicitud anterior	Es la solicitud anterior una:		
		solicitud nacional: País	solicitud regional: * oficina regional	solicitud internacional: oficina de registro
Item (1) 11 de julio de 2000 (11/07/2000)	0016877.3	GB		
Item (2)				
Item (3)				
Item (4)				
Item (5)				

☐ Otras reivindicaciones de prioridad se indican en la Hoja Adicional

Se pide a la oficina de registro expedir una copia autenticada de la(s) solicitud(es) anterior(es) señalada(s) arriba en el región (ranglones) _____ y remitirla a la Oficina Internacional (únicamente en caso de que la(s) solicitud(es) anterior(es) no se haya(n) presentado ante la oficina, que es oficina de registro para efectos de esta solicitud internacional).

☐ Todos los ítems ☐ Item (1) ☐ Item (2) ☐ Item (3) ☐ Item (4) ☐ Item (5) ☐ Otros, véase Cuadro Adicional

*En caso de tratarse en la solicitud anterior de una solicitud ARIPO, entonces en el cuadro adicional tiene que indicarse por lo menos un País que sea Miembro de la Convención de París sobre la Protección de la Propiedad Industrial y para el cual se presentó la solicitud anterior. (Regla 4.10(b)(ii):

Cuadro No. VII OFICINA DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Selección de la Oficina de Búsqueda Internacional (ISA) (en caso de que dos o más de dos oficinas de búsqueda internacional sean competentes para la realización de la búsqueda internacional, indique la oficina escogida por usted; puede utilizarse el código de dos letras):

ISA / EPO

Petición de utilización de los resultados de una búsqueda anterior; referencia a esta búsqueda anterior (en caso de que se solicite una búsqueda anterior ante la oficina de búsqueda internacional o ésta la haya realizado):

Fecha (día/mes/año)

No. Solicitud

País (u oficina regional)

Cuadro No. VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones están contenidas en los Cuadros Nos. VIII (i) (v) (marque los cuadros de verificación que siguen e indique en la columna de la derecha el número de cada tipo de declaración):

Número de
Declaraciones

- ☐ Cuadro No. VIII (i) Declaración en cuanto a la identidad del inventor :
- ☐ Cuadro No. VIII (ii) Declaración en cuanto a la titularidad del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y para que se le otorgue una patente :
- ☐ Cuadro No. VIII (iii) Declaración en cuanto a la titularidad del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior :
- ☐ Cuadro No. VIII (iv) Declaración de la calidad de inventor (únicamente para los efectos de la designación de los Estados Unidos de América) :
- ☐ Cuadro No. VIII (v) Declaración en cuanto a divulgaciones no perjudiciales o excepciones a la falta de novedad :

Cuadro No. IX LISTA DE CONTROL: IDIOMA DE PRESENTACIÓN

(a) Esta solicitud internacional contiene la siguiente cantidad de hojas de papel: Petición (Incluyendo Hojas de Declaración) : 06 Descripción (sin la parte del protocolo de secuencia) : 78 Reivindicaciones : 06 Extracto : 01 Dibujos : 00 Sub-total número de hojas : 92 Parte del protocolo de secuencia de la descripción (número efectivo de hojas si presentada en papel, sin importar si se ha presentado también en formato de lectura por computador; véase (b) más adelante) Número Total de Hojas : 92 (b) parte del listado de secuencias de la descripción presentada en formato de lectura por computador (i) ☐ Únicamente (bajo Sección 801 (a)(i)) (ii) ☐ Aparta de haberse presentado en papel (bajo Sección 801 (a)(ii)) Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otro) en los cuales está contenida parte del listado de secuencias (copias adicionales a indicarse bajo ítem 9(ii), en la columna de la derecha):	A esta solicitud internacional se adjuntan los siguientes ítems (marque los cuadros de verificación correspondientes a continuación e indique en la columna de la derecha el número de cada ítem): 1. ☒ Hoja para la liquidación de honorarios : 1 2. ☐ Poder original por separado : 3. ☐ Poder general original : 4. ☐ Copia del poder general; número de solicitud (en caso de haberlo):..... : 5. ☐ Justificación de la falta de una firma : 6. ☐ Comprobante(s) de prioridad, en el Cuadro No. VI identificado como ítem..... : 1 7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma) : 8. ☐ Datos separados en cuanto a microorganismos depositados u otro material biológico : 9. ☐ Listado de las secuencias formato de lectura por computador (Indique además el tipo y el número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otro)) : (i) ☐ Copia enviada para los efectos de búsqueda internacional bajo Regla 13ter únicamente (y no como parte de la solicitud internacional) : (ii) ☐ (Únicamente donde el cuadro de verificación (b) (i) o (b)(ii) está marcado en la columna de la izquierda) copias adicionales incluyendo, donde sea pertinente, la copia para los efectos de la búsqueda internacional bajo Regla 13ter : (iii) ☐ Junto con la declaración relevante en cuanto a la identidad de la copia o copias con la parte del listado de secuencias mencionado en la columna de la izquierda : 10. ☐ Otros (relacionar individualmente)..... :	Número de ítem
--	---	-----------------------

Reproducción de los dibujos, que debe publicarse con el extracto (No.):

Idioma, en el cual se presenta la solicitud internacional:

Inglés

Casilla No. IX FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL APODERADO

El nombre de cada persona firmante tiene que repetirse junto a la firma, y tiene que indicarse, siempre que esto no se desprenda claramente de la petición, en qué calidad firma la persona.



BRYANT, Tracey y colaboradores

A rellenar por la Oficina de Registro	
1. Fecha del recibo efectivo de la supuesta solicitud internacional	2. Dibujos ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
3. Fecha de recibo modificada debido a documentos llegados posteriormente, sin embargo dentro del plazo, o dibujos para completar esta solicitud internacional	
4. Fecha del recibo oportuno de las correcciones exigidas según Artículo 11(2) PCT:	
5. Oficina de Búsqueda Internacional (en caso que dos o más sean competentes) ISA/	6. ☐ Envío del ejemplar de búsqueda se pospone hasta el pago de los honorarios de búsqueda

A rellenar por la Oficina de Registro	
Fecha de recibo del ejemplar del asunto en la Oficina Internacional	

PCT**HOJA DE CÁLCULO DE
HONORARIOS**

Anexo a la Solicitud

A rellenar por la Oficina de Registro

Solicitud Internacional No.

Fecha del sello de la Oficina receptora

Número de expediente
del Solicitante o
Apoderado

100117/WO

Solicitante

ASTRAZENECA AB Y COLABORADORES

CÁLCULO DE LOS HONORARIOS PRESCRITOS

1. HONORARIOS ENVÍO GBP 56.00 T

2. HONORARIOS DE BÚSQUEDA 624.00 S

Búsqueda Internacional a realizarse por _____
(si dos o más Oficinas de Búsqueda Internacional tienen competencia para efectuar la
búsqueda internacional, indique el nombre de la Oficina que se seleccionó para llevar
a cabo la búsqueda internacional.)

3. HONORARIOS INTERNACIONALES

Honorario Básico

Donde se aplica el ítem (b) de Cuadro No. IX, Ingrese el Sub-total del número de hojas } 92
Donde no se aplica el ítem (b) de Cuadro No. IX, Ingrese el Total del número de hojas }

b1 Primeras 30 hojas 284.00 b1

b2 $\frac{62}{\text{Número de hojas por encima de 30}} \times \frac{6}{\text{Honorarios por hoja}} = 372.00$ b2b3 componente adicional (únicamente si una parte del
listado de secuencias de la descripción se ha
presentado en formato de lectura por computador bajo
Sección 801(a)(i), o tanto en esa forma como en papel,
bajo Sección 801(a)(ii): $400 \times \frac{\text{Honorarios por hoja}}{\text{Honorarios por hoja}} =$ b3

Agregue los importes ingresados en b1, b2 y b3 e Ingrese total en B . 636.00 B

Honorarios de Designación

La solicitud internacional contiene 88 designaciones.

 $\frac{6}{\text{Número de honorarios de designación pagaderos (máximo 6)}} \times \frac{56.00}{\text{Importe de los honorarios de designación}} = 336.00$ D

Agregue los importes ingresados en B y D e Ingrese total en I 972.00 I

(Los solicitantes de ciertos Estados están autorizados a una reducción del
75% de los honorarios internacionales. Donde los solicitantes (o todos los
solicitantes) están autorizados a dicha reducción, el total a ingresarse en I
es el 25% de la suma de los totales ingresados en B y D.)

4. HONORARIOS POR DOCUMENTO DE PRIORIDAD (si pertinente) 22.00 P

5. TOTAL HONORARIOS A PAGAR 1673.00

Agregue las sumas ingresadas en T, S, I y P, e Ingrese el total en el
cuadro TOTAL

TOTAL

☐ Los honorarios de designación no se pagan en esta ocasión**MODALIDAD DE PAGO**☐ Autorización para debitar una cuenta corriente (véase más abajo) ☐ Giro postal ☐ Efectivo ☐ Cupones
☒ Cheque ☐ Giro bancario ☐ Sellos de impuestos ☐ Otros (especificar):**AUTORIZACIÓN DE DEBITAR (O ACREDITAR) UNA CUENTA CORRIENTE**
(Esta modalidad de pago puede no estar disponible en todas las Oficinas receptoras)☐ Autorización de debitar los honorarios totales indicados más arriba.
☒ (Este cuadro de verificación puede marcarse únicamente si las
condiciones de cuenta corriente de la Oficina receptora lo permiten)
Autorización de debitar cualquier faltante o acreditar cualquier pago en
exceso en los honorarios totales indicados más arriba.
☒ Autorización de debitar los honorarios por documento de prioridad

Oficina Receptora: RO/ GB

Cuenta Corriente No.: D02834

Fecha: 5 Julio 2001

Nombre: Joanne M Marshall

Firma

