

AS: 89.984

E-Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señores

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

E. S. D.

RESPUESTA A OFICIO 08193 DE OCTUBRE 03, 2003

REF: Expediente No. 03 001.310 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional
Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/GB01/03084
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, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 03 de Octubre de 2003, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la SIC, me permito anexar los siguientes documentos:

1. Nueva copia de la traducción de la Solicitud Internacional correspondiente a la traducción presentada con nuestro escrito radicado el 13 de Marzo de 2003.
2. Fotocopia autenticada del documento de poder incluyendo el certificado de existencia y representación legal de ASTRAZENECA AB, debidamente legalizado, notariado y autenticado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores, junto con su correspondiente traducción al castellano, el cual me permito observar fue presentado con el memorial PETITORIO de fecha 10 de Enero de 2003.
3. Documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por los inventores al solicitante, debidamente apostillado.
4. Copia certificada por la Oficina de Patentes de Gran Bretaña, de la primera solicitud presentada para la misma invención, de la cual REIVINDICAMOS PRIORIDAD.
5. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

De la señora jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7 No. 16-58 Piso 9

Bogotá, Noviembre 26, 2003
CHP/MEV/hsr.

27.964

129
8128

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

(18) 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: C07D 239/12,
403/04, 403/12, 401/12, A61K 31/505, A61P 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, Mereside, 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:
0016677.3 11 de julio de 2000 (11.07.2000) GB

(51) 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)

(51) 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

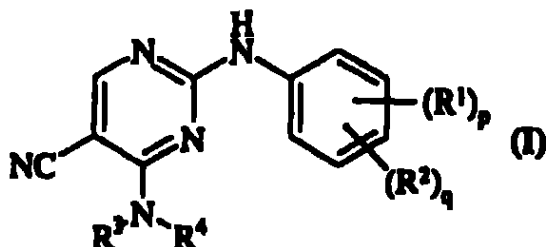
(76) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos
únicamente): THOMAS, Andrew, Peter [GB/GB];
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
NEWCOMBE, Nicholas, Jhon [GB/GB]; Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire

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

180
0129

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.

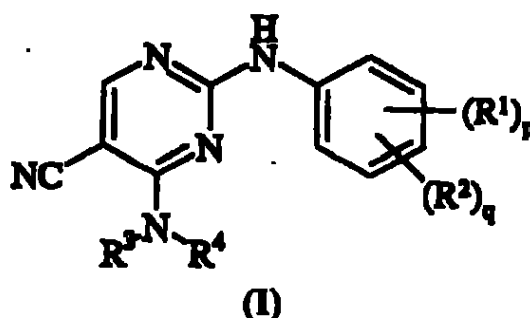
La reciente convergencia de la investigación de oncogenes y genes supresores de tumores ha identificado la regulación de entrada en el ciclo celular como un punto de control clave de mitogenesis en tumores. Más aún, las CDKs parecen estar corriente abajo de un número de rutas de señalización de oncógenes. 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

un inhibidor selectivo de proliferación celular, como crecimiento de células cancerosas de mamífero. 181
0180

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 retíales.

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



en donde:

R^1 es halo, nitró, 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;

182
~~0181~~

R^4 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} 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;

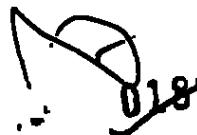
o R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico sustituido opcionalmente sobre carbono por uno o más M; donde si dicho anillo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de Q;

B se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-8} 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 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_{3-8} cicloalquilo, fenilo o un



grupo heterocíclico; donde M puede sustituirse opcionalmente sobre carbon 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, 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, 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

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

185
D
~~0184~~

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-hidropiranilo, 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

196

8185

-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 "C₃₋₆cicloalquil" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico)C₁₋₆alquil" incluyen piridilmetilo, 3-morfolinopropilo y 2-pirimid-2-iletilo. Ejemplos de "C₃₋₆ciclo-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

187
~~186~~

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 hidroxil 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 C₁₋₆alcóximetilo por ejemplo ésteres metóximetilo, C₁₋₆alcanoiloximetilo, por ejemplo ésteres pivaloiloximetilo, itálico, ésteres C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres 1,3-dioxolén-N-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolén-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 hidroxil 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 hidroxil original. Ejemplos de éteres aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos de formación de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxil incluyen alcanilo, benzoilo,

188
0187

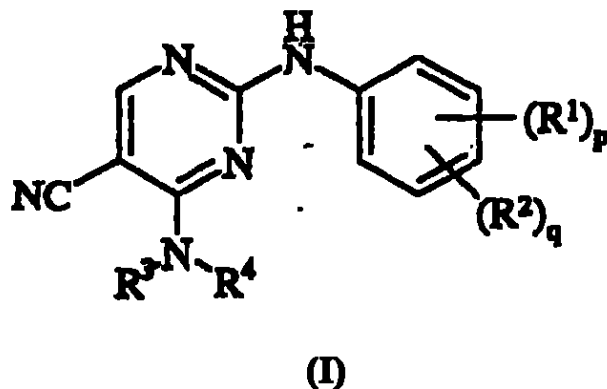
fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazin-1-ilo 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):



En donde:

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

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

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

0188
X 189

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 $-C(O)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^5)-$ o $-N(R^5)SO_2-$; donde R^5 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, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$; donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

M se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, 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, C₁₋₆alcoxicarbonilo, 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, hidroxilo, 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;

G, Q y T se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo; bencilo, benciloxicarbonilo, 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.

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 $N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoilo$.

192
191

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, metoxil, etoxil, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamida, etiltio y mesilo; donde D puede sustituirse opcionalmente en carbono por un grupo seleccionado de V;

193
0.82

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 $-NH\text{SO}_2-$.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente E es $-NH\text{SO}_2-$, $-N(\text{Me})\text{SO}_2-$ o $-\text{SO}_2-$.

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.

199
0193
X

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:

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

Más particularmente R^3 y R^4 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman morfolino, *i*-butilamino, etilamino, 2-fluoroetilamino, 3-etoxipropilamino, butilamino, (*N*-metil)alilamino, (*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.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente 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, hidroxí, 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 hidroxí y metoxi; y

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.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^3 es hidrógeno, metilo o etilo; donde R^3 puede sustituirse opcionalmente por uno o más M; y

R^4 es metilo, etilo, butilo, isobutilo, propilo, alilo, 2-propinilo, ciclopropilo o ciclohexilo; 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 morfolino, piperidino, pirrolidin-1-ilo o piperazin-1-ilo opcionalmente

196
~~0195~~
✓

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, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, butoxicarbonilo, 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 etoxicarbonilo; donde G puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más X.

Particularmente 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, tetrahydrofur-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-dimetildioxola-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.

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

p es 0;

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

197
2185
Z

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-(tetrahidrofur-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.

1995 ~~Aug~~ 97

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 metoxilo;

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;

199 

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;

260
0187
~

M se selecciona independientemente de flúor, ciano, hidroxí, metilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, butoxycarbonilo, 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 etoxycarbonilo; 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-hidroxi-2,2-dimetilpropil)sulfamoilo, N-(3-isopropilaminopropil)sulfamoilo, N-(3-metoxipropil)sulfamoilo, N-(3-imidazol-1-ilpropil)sulfamoilo, N-(2-hidroxi-3-minopropil)sulfamoilo, N-(3-hidroxi-3-propil)sulfamoilo, N-(3-etoxipropil)sulfamoilo, N-[3-(2-

201
~~0200~~

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-hidroxi-pirrolidin-1-ilo;

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

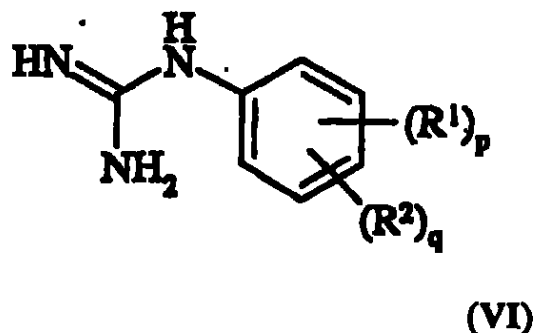
En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los Ejemplos 1 a 17 o su sal de aceptación farmacéutica o éster hidrolizable *in vivo*.

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*.

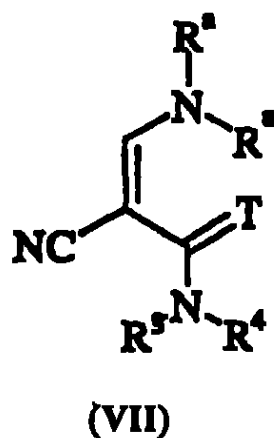
203
0282

o

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

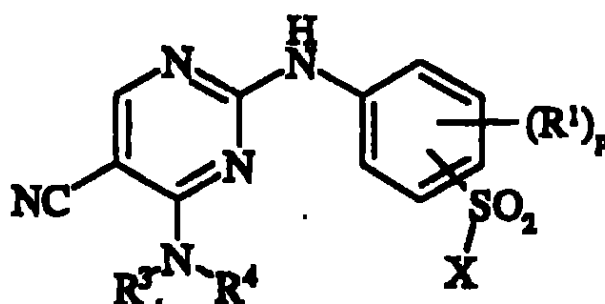


con un compuesto de fórmula (VII):

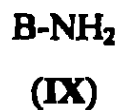


en donde T es O o S; R² puede ser igual o diferente y se selecciona de C₁₆ alquilo;

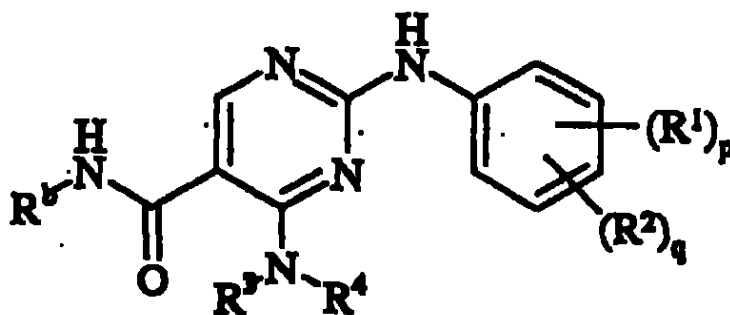
d) para compuestos de fórmula (I) en donde R² es sulfamoilo o un grupo B-E- y E es -NHSO₂-; hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (VIII):



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

205
206
0201

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 y 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.

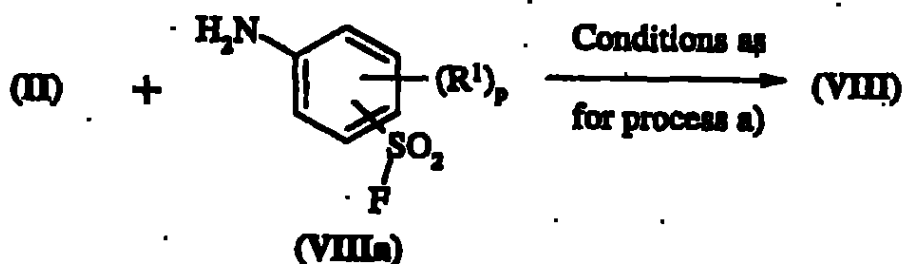
Las pirimidinas de fórmula (II) y (IV) y anilinas de fórmula (III) y aminas de fórmula (V) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan mediante procesos estándares conocidos en el arte.

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:

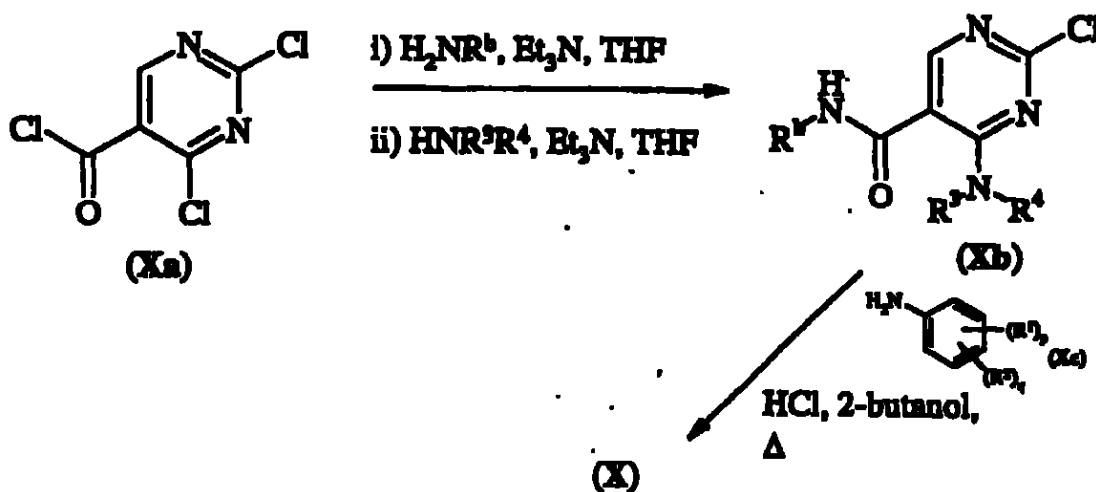


206
1/2/05

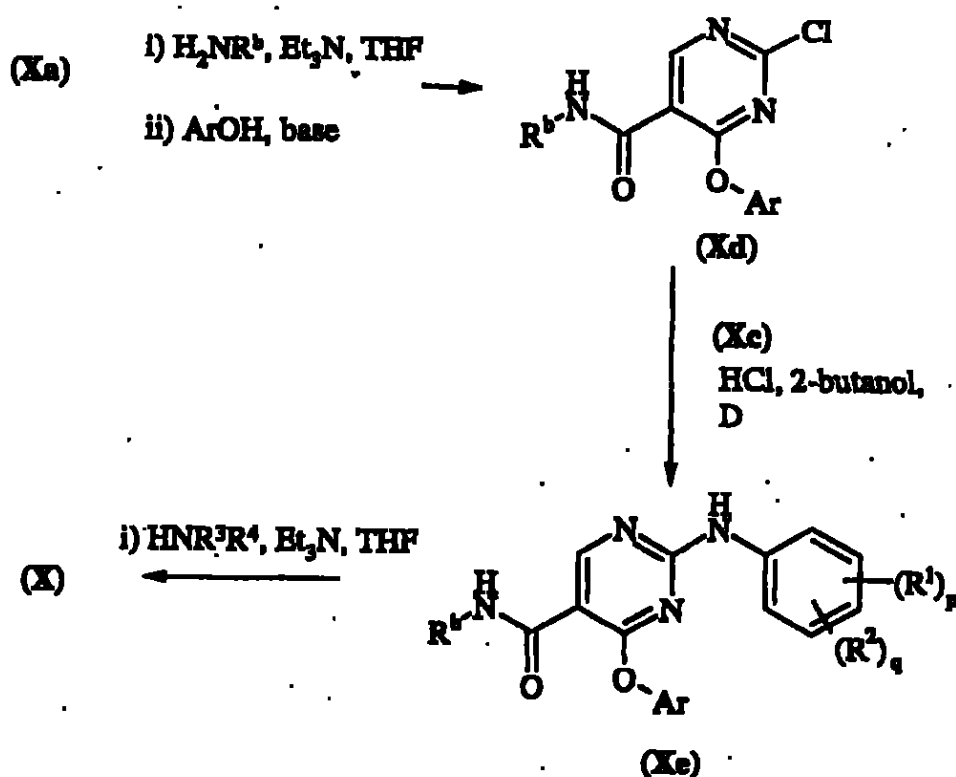
Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (IX) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándares conocidos en el arte.

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

207)
2
0208

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

208
0207

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 italoilo 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

709
3
0208

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 quinasas *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

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

110
73
020

211

A

3
110

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 quinasas (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 quinasas. Las fracciones que contenían GST-Rb(792-927) se agruparon y dializaron durante la noche contra tampón de quinasas. 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).

212
X
3
211

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

213
X
12

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 tinte 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.

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

215
58
8214

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

216
215

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.

217
2
2210

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,

218
M
X
92

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.

219
27
0218

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, vinbalstina, vindesina, vinorelbina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; inhibidores de topoisomerasa I tales como irintotecán y topotecán; antibióticos citotóxicos tales como

219
0219

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

~~0220~~
221

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.

222
0221

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), antiprogéstógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas LHRH y antagonistas (por ejemplo acetato de gosérelina, luprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa 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

223
X
J022

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;

224
0223

- (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;

225
X
X

(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:

220

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

0226
0225

	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

X
0226
227

	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-(<i>N</i> -(metil)-2-ciano-etilamino)-2-{4-[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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-(<i>N</i> -(metil)-2-metoxietilamino)-2-{4-[<i>N</i> -(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-sustituida 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

229
b. 128
H

		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[<i>N</i> -(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[<i>N</i> -(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 ¹	5-Ciano-4-(3,5dimetilpiperidino)-2-{14[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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

231
✓

	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)	0280	
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-sustituída 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

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.

233
A
0232

	{4-[<i>N</i> -(<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-[<i>N</i> -(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

Siguiendo 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-[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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

Siguiendo 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.

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*-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina

4-Butilamino-5-*N*-*t*-butilcarbamoil-2-{4-[*N*-(tetrahydrofur-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> -(tetrahydrofur-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

235


	pirimidina	(d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.39 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H)		
45 12	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, 1H)	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-butoxicarbonilmetilamino)-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

236
8283

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-dimetilpropil)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-Hidroxietil)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

(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.

238
0287

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 (brs, 1H) 8.41 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)	403	Mét. 4

3A
0233

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

246
0239

	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

		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.

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

92	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-hidroxipropil)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-hidroxietil)etoxi]sulfamoil]anilino} pirimidina	407
97	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-hidroxietil)sulfamoil]anilino} pirimidina	363
98	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(5-hidroxipentil)sulfamoil]anilino} pirimidina	405
99	5-Ciano-4-etilamino-2-{4-[N-(2-hidroxibutil)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-fluorosulfonil)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-fluorosulfonil)anilino]pirimidina (Método 112) y las aminas apropiadas se prepararon los siguientes compuestos usando el procedimiento en Ejemplo 101.

244

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-iletíl)sulfamoil]anilino} pirimidina

245
 X
 5.12

5-Ciano-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-[(4-fluorosulfonil)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-fluorosulfonil)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

246

02/05

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-dihidroxiopropilamino)-2-{4-[N-(3-metoxipropil)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-hidroxiopirrolidin-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

247
X
0246

	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-hidroxi-etoxi)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-hidroxi-etilamino)-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-hidroxi-etilamino)-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

	(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-

249

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

250
X
A
0249

	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

251

	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), 7.10 (t, 1H), 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-nitrobencenosulfonamida**

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-nitrobencenosulfonilo (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

252
X

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

0251

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-Dietilaminóetil)- <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, °-°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

25?
7
0252

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.

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

259
0253

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

255


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)

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),

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

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 ¹	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-metilpropilamino)pirimidina	285
34 ¹	5-N- <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-etilaminopirimidina	257

258
0257

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).

259

0258

67
2**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

260
0259

	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*-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina

4-*n*-Butilamino-5-*N*-*t*-butilcarbamoil-2-cloropirimidina (Método 37; 282mg, 1.0mmol), 4-[*N*-(tetrahidrofur-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

261
0200
5

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

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-t-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-t-butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	555	Mét. 44
70	4-(Ciclopropilamino)-5-N-t-butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	489	Mét. 46
71	4-(Ciclopropilmetilamino)-5-N-t-butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	503	Mét. 47
72	4-(Ciclohexilamino)-5-N-t-butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	531	Mét. 48
73	5-N-t-Butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}-4-(tetrahydrofur-2-ilmetilamino)pirimidina	533	Mét. 49
74	5-N-t-Butilcarbamoil-4-(pirid-3-ilmetilamino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	540	Mét. 50
75	5-N-t-Butilcarbamoil-4-(piperidino)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	517	Mét. 51
76	5-N-t-Butilcarbamoil-4-[N-(etil)ciclohexilamino]-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	559	Mét. 52
77 ²	4-(N-Butoxycarbonilmetilamino)-5-N-t-butilcarbamoil-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	563	Mét. 53
78	5-N-t-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.

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- <i>N</i> - <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2-dimetilaminoetilamino) pirimidina	300
82	5- <i>N</i> - <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino) pirimidina	327
83	5- <i>N</i> - <i>t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino) pirimidina	327

84	5- <i>N-t</i> -Butilcarbamoil-2-cloro-4-(cianoimetilamino)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

264

0283

residuo se trituro 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-etilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidina	Mét. 89
106	2-Cloro-4-(4-etoxicarbonilpiperazin-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-(fluorosulfonil)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 trituro 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.

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%).

266:
0265
**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 clohídrico 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 trituroó 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.

8266

K

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 trituró 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-butylcarbamoil-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 trituró 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-butylcarbamoil-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina

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 trituro 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:-

269

0288

(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

270

0269

(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%

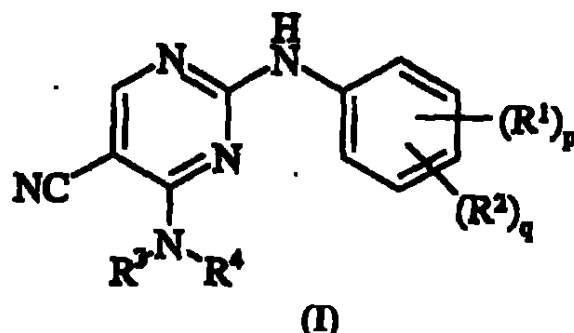
(g): Inyección III	(1mg/ml, tamponada a pH6)
Compuesto X	1.0% p/v
Fosfato de sodio BP	2.26% p/v
Ácido cítrico	0.38% p/v
Polietilen glicol 400	3.5% p/v
Agua para inyección	a 100%

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 filato de acetato de celulosa.

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

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

E es $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-S(O)_n-$, $-SO_2N(R^a)-$ o $-N(R^a)SO_2-$; en donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo 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, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$; 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, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, $C_{3-6}cicloalquilo$, 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, 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,

273
272

etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoil 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*.

274

~~0273~~

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 metoxilo; y

Q se selecciona de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo o C₁₋₆alcoxycarbonilo; 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-

275
0274

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 R² es para al grupo amino en la anilina de fórmula (I); y

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, 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,

276
0275
9

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;

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

277
0276
9

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.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-16 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7837 9893 • TELEFAX 020-7837 5604
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

0277
778

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, legalizó la firma del documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J. GARBRAH**, Oficial de del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **AstraZeneca AB**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, **DAVID ERIC GILES**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los quince (15) días del mes de Noviembre de dos mil (2000).

Certificación No.11 /1722

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS


JAIRO H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



BRIGARD & CASTRO
SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

0275-279
M
1

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) **ASTRAZENECA AB**

I (We) **ASTRAZENECA AB**

Domiciliado(s) en: S-151 85, Sodertälje,
SUECIA

Domiciled in: S-151 85, Sodertälje
SWEDEN

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt and, in general, to take before said authorities necessary steps to such effect, and to do all that may be necessary in their (our) interest(s) with all the powers and legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 18-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

**MACCLESFIELD, CHESHIRE
ENGLAND**

hoy de de

HUGO NAVARRO ALVAREZ
(TRANSCRIPT E. INTERPRETE OFFICIAL)

20

This 10 NOV 2000 day

of 20

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name
Title

DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES

David Eric Giles

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

De ASTRAZENECA AB

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

**LEGALIZACION ANTE C NSUL C LOMBIANO
ES REQUERIDA**

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 10 day of November of 2000
Personally appeared before me

DAVID ERIC GILES
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

DIRECTOR IP SERVICES

of ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of SWEDEN
under date of 3RD JANUARY 2000

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

On this
personally appeared before me

who is(are) known to me and who attest executed the foregoing document, and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

**LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED**

0280

281

h
2

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D644894**

Date **14 November, 2000**

This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

H/20 "ALVAREZ"
IRADU
INTERPRETE OFICIAL
Rev. 14/10/1998

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. Garbrah**



[Handwritten signature]

For Her Majesty's Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs



0281
282

TRADUCCION OFICIAL No. 432/2000 de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado ASTRAZENECA AB, una compañía domiciliada en S-151 85. Sodertälje, SUECIA al doctor RAMIRO CASTRO y HECTOR GOMEZ, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del Inglés al español, las cuales para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

+++++
ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-
+++++

Firma ilegible (Firmado)
Notario Público
BELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

+++++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No. D644894

Fecha...14 de Noviembre del año 2000....

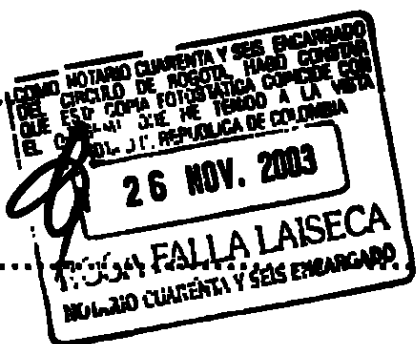
Este documento porta

la firma/sello de

J. B. Hodgeson

actuando en la capacidad de

Notario Público



Firmado por: J. Garbrah

Firma ilegible (firmado)

MUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Reg. 1878 Mi-julio 1993

Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero.

SELLO EN RELIEVE.

**HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.**

+++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11/1722 de
fecha 16 de Noviembre del año 2000; Autenticación Hasta por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
481834 de fecha 29 de Noviembre del año 2000.

(Pagados Derechos por valor de \$106.00 Dólares)

+++++
**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS.**


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Dec. 1876 Minjusticia 1999

Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 4 de Diciembre del año 2000.



**DOCUMENT F ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION****ASSIGNMENT**

The Undersigned

Andrew Peter THOMAS, Nicholas John
NEWCOMBE and David William HEATON

acting as inventors

of the invention titled PYRIMIDINE
DERIVATIVES

with domicile in

AstraZeneca R&D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
England

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and
privileges relating thereto without
exception over the following patent
application in Colombia:

Application No. 03 001 310

To AstraZeneca AB

domiciled in SE-151 85 Södertälje,
Sweden

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of
the assignment.

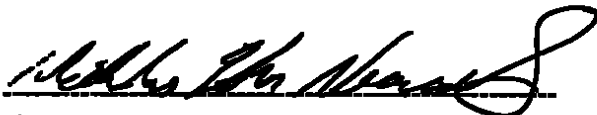
Given and signed on

the 10th day of November of 2003_

Signature of Assignor



Andrew Peter THOMAS



Nicholas John NEWCOMBE

Signature of Assignee



Kevin Bill

Authorised Officer - AstraZeneca AB

**DOCUMENTO DE TRASPAS
SOLICITUD DE PATENTE****CESION**

El Suscrito

en calidad de

de

con domicilio en

declara por el presente documento que
cede todos los derechos de propiedad que
le correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre
la siguiente solicitud de patente en
Colombia:

a

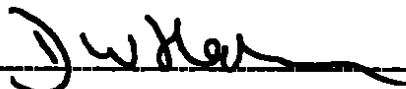
domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación
de la cesión.

Dado y firmado a los _____ días del mes de
de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario



David William HEATON

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

285
0286

On this 10 day of November of 2003
personally appeared before me KEVIN BILL

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

to me known, and known to me to be the
person who signed the foregoing instrument
who being by me duly sworn did depose and
say that he (she) is the

a quien conozco, y de quien me consta que
firmó el anterior documento, debidamente
juramentado declaró y dijo que él es

AUTHORISED OFFICER

of

de

ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet
expired, that deponent is authorized by said
Company to confer this Assignment document:
that the seal affixed hereunto by the deponent
in the name and on behalf of said Corporation
is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purpose of
company.

Sociedad legalmente constituida para un
período de duración que aún no ha terminado;
que el declarante está autorizado por dicha
compañía para conferir este documento de
Cesión; que el sello estampado por él al pie de
tal Cesión, en nombre y representación de la
expresada compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he
has seen the documents that prove the
existence of the company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la
vista las pruebas de la existencia de la
sociedad.

State of
under date of 10 of November, 2003

Estado de
con fecha

and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative.

y que quien confiere el presente documento de
Cesión es su representante.

Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

On this 10th day of November of 2003
personally appeared before me Andrew P. [Signature]
[Signature] [Signature] [Signature]
who is(are) known to me and who I attest
executed the foregoing document and he (they)
declared he (they) grant(s) the document for
the uses and purposes therein expressed.

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son)
la(s) persona(s) firmante(s) del documento que
precade y quien(es) declara(n) que otorgan el
mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 13 November 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G287682**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: A. Wakeford



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

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



89.964
286
INVESTOR 0285

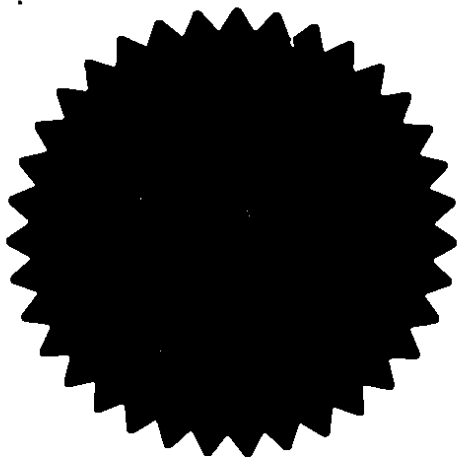
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

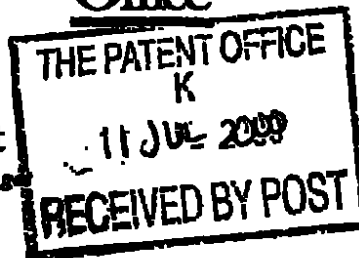
In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed *Andrew O'Leary*
Dated 4 March 2003

The
Patent
Office



11 JUL 00 2351647-3 002934
P01/7700 0.00-0016877.3

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

1. Your reference	100117		
2. Patent application number (The Patent Office will fill in this part)	0016877.3		11 JUL 2000
3. Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames)	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden		
Patents ADP number (if you know it)	7822448003		
If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation	Sweden		
4. Title of the invention	CHEMICAL COMPOUNDS		
5. Name of your agent (if you have one)	Kevin Bill		
"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	AstraZenecaUK Limited Global Intellectual Property PO Box 272, Mereside, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, SK10 4GR GB		
Patents ADP number (if you know it)	4469847002 7798473001		
6. If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it)	Date of filing (day / month / year)
7. If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application		Date of filing (day / month / year)
8. Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer 'Yes' if:			
a) any applicant named in part 3 is not an inventor, or			
b) there is an inventor who is not named as an applicant, or			
c) any named applicant is a corporate body.			
See note (d))			

Patents Form 1/77

Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description

35

Claim(s)

Abstract

Drawing(s)

10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77)

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11.

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Signature

AstraZeneca AB Authorised Signatory

Mrs Lynda Slack - 01625 516173

12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- If you have answered 'Yes' Patents Form 7/77 will need to be filed.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

CHEMICAL COMPOUNDS

The invention relates to pyrimidine derivatives, or pharmaceutically acceptable salts or *in vivo* hydrolysable esters thereof, which possess cell-cycle inhibitory activity and are
5 accordingly useful for their anti-cell-proliferation (such as anti-cancer) activity and are therefore useful in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said pyrimidine derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti-cell-proliferation effect in a warm-blooded animal such as man.

10 A family of intracellular proteins called cyclins play a central role in the cell cycle. The synthesis and degradation of cyclins is tightly controlled such that their level of expression fluctuates during the cell cycle. Cyclins bind to cyclin-dependent serine/threonine kinases (CDKs) and this association is essential for CDK (such as CDK1, CDK2, CDK4 and/or CDK6) activity within the cell. Although the precise details of how each of these
15 factors combine to regulate CDK activity is poorly understood, the balance between the two dictates whether or not the cell will progress through the cell cycle.

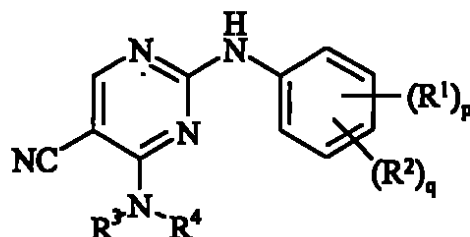
The recent convergence of oncogene and tumour suppressor gene research has identified regulation of entry into the cell cycle as a key control point of mitogenesis in tumours. Moreover, CDKs appear to be downstream of a number of oncogene signalling
20 pathways. Disregulation of CDK activity by upregulation of cyclins and/or deletion of endogenous inhibitors appears to be an important axis between mitogenic signalling pathways and proliferation of tumour cells.

Accordingly it has been recognised that an inhibitor of cell cycle kinases, particularly inhibitors of CDK2, CDK4 and/or CDK6 (which operate at the S-phase, G1-S and G1-S phase
25 respectively) should be of value as a selective inhibitor of cell proliferation, such as growth of mammalian cancer cells.

The present invention is based on the discovery that certain pyrimidine compounds surprisingly inhibit the effects of cell cycle kinases showing selectivity for CDK2, CDK4 and CDK6, and thus possess anti-cell-proliferation properties. Such properties are expected to be
30 of value in the treatment of disease states associated with aberrant cell cycles and cell proliferation such as cancers (solid tumours and leukemias), fibroproliferative and

differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation.

5 Accordingly, the present invention provides a compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^1 is halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, C_{1-6} alkyl,

10 C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl;

p is 0-4; wherein the values of R^1 may be the same or different;

R^2 is sulhamoyl or a group B-E-;

q is 0-2; wherein the values of R^2 maybe the same or different; and wherein $p + q = 1-$

5;

15 R^3 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl or C_{3-8} cycloalkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl or C_{3-8} cycloalkyl may be optionally substituted by one or more M; and

R^4 is C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl or C_{3-8} cycloalkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl or C_{3-8} cycloalkyl may be optionally substituted by one or more M;

20 or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring optionally substituted on carbon by one or more M; wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from Q;

B is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl,

25 C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, phenyl, a heterocyclic group, phenyl C_{1-6} alkyl or (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, phenyl, heterocyclic group, phenyl C_{1-6} alkyl or (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl are optionally substituted on carbon by one or more D; and

wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

E is -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)- or -N(R^a)SO₂-; wherein R^a is hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more D and r is 1-2;

- 5 D is independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl and
- 10 N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl; wherein D may be optionally substituted on carbon by a group selected from V;

- M is independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino,
- 15 C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl or a heterocyclic group; wherein M may be optionally substituted on carbon by a group selected from P; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from T; and

- 20 P and V are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-ethylamino, acetylaminol, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, methylthio,
- 25 ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N-methylsulphamoyl, N-ethylsulphamoyl, N,N-dimethylsulphamoyl, N,N-diethylsulphamoyl or N-methyl-N-ethylsulphamoyl;

- G, Q and T are independently selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, benzyl,
- 30 benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; and
- or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

0290 291
11/11

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, "C₁₋₄alkyl" includes C₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. A similar convention applies to other radicals, for example "phenylC₁₋₄alkyl" includes phenylC₁₋₄alkyl, benzyl, 1-phenylethyl and 2-phenylethyl. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Where optional substituents are chosen from "one or more" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

A "heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-, a ring nitrogen atom may optionally bear a C₁₋₄alkyl group and form a quaternary compound or a ring nitrogen and/or sulphur atom may be optionally oxidised to form the *N*-oxide and or the S-oxides. Examples and suitable values of the term "heterocyclic group" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. Preferably a "heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. More preferably a "heterocyclic group" is tetrahydrofuryl, pyridyl, pyrrolidinonyl, morpholino, imidazolyl, piperidinyl or pyrrolidinyl. Particularly a "heterocyclic group" is tetrahydrofuryl or morpholino.

Where "R³ and R⁴ together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring" said "heterocyclic ring" is a saturated, partially saturated or fully unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms, one atom of which is the nitrogen atom to which R³ and R⁴ are attached to, and the other atoms are either all carbon atoms or they are carbon atoms and 1-3 heteroatoms chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-, a ring nitrogen atom may optionally bear a C₁₋₄alkyl group and form a quaternary compound or a ring nitrogen and/or a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form an N- and /or an S-oxide. It will be appreciated that where R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached form a "heterocyclic ring" this nitrogen atom is not quaternised, i.e. a neutral compound is formed. Examples and suitable values of the term "heterocyclic group" are azetidiny, morpholino, piperidyl, piperaziny, pyrrolidiny, thiomorpholino, pyrroliny, homopiperaziny, pyrroly, pyrazoly, pyrazoliny, imidazoly, imidazoliny, imidazolidiny, pyrazolidiny and triazoly. Preferably "heterocyclic group" is morpholino.

15 An example of "C₁₋₆alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl" include C₁₋₆alkoxycarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_r, wherein *r* is 0 to 2" include C₁₋₆alkylsulphonyl, methylthio, ethylthio, 20 methylsulphiny, ethylsulphiny, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_r, wherein *r* is 1 to 2" include methylsulphiny, ethylsulphiny, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkanoyl" include C₁₋₆alkanoyl, propionyl and acetyl. Examples of "N-C₁₋₆alkylamino" include methylamino and ethylamino. Examples of "N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino" include di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and 25 *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C₂₋₆alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C₂₋₆alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" are 30 *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and

methylethylaminocarbonyl. Examples of "C₃₋₆cycloalkyl" are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropyl and cyclohexyl. Examples of "(heterocyclic group)C₁₋₆alkyl" include pyridylmethyl, 3-morpholinopropyl and 2-pyrimid-2-ylethyl. Examples of "C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl" are cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclopropylpropyl and
5 cyclohexylethyl.

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

The compounds of the formula (I) may be administered in the form of a pro-drug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the formula (I). Examples of pro-drugs include *in vivo* hydrolysable esters of a compound of the formula (I).

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing carboxy or
20 hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl;
25 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and α -acyloxyalkyl ethers and related
30 compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and

2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

Some compounds of the formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (*E*- and *Z*- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess CDK inhibitory activity.

The invention relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess CDK inhibitory activity.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess CDK inhibitory activity.

Preferred values of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p and q are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

20 Preferably R^1 is halo or C_{1-3} alkyl.

More preferably R^1 is fluoro, chloro or methyl.

Particularly R^1 is fluoro or chloro.

Preferably p is 0-2; wherein the values of R^1 may be the same or different.

More preferably p is 0 or 1.

25 In one aspect of the invention preferably p is 0.

In another aspect of the invention preferably p is 1.

In a further aspect of the invention preferably p is 2; wherein the values of R^1 may be the same or different.

Preferably when p is 1; R^1 is meta to the amino group in the aniline of formula (I).

30 Preferably R^2 is sulphonamoyl or a group B-E-; wherein

B is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl are optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

E is -N(R^a)SO₂-; wherein R^a is hydrogen;

D is independently selected from halo, hydroxy, C₁₋₆alkoxy or *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino; and

10 G is C₁₋₄alkyl.

More preferably R² is sulphamoyl or a group B-E-; wherein

B is selected from C₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl are optionally substituted on carbon by one or more D;

E is -N(R^a)SO₂-; wherein R^a is hydrogen;

15 D is independently selected from hydroxy or *N*-(C₁₋₆alkyl)amino.

Particularly R² is selected from sulphamoyl,

N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulphamoyl, *N*-(3-(*N*-isopropylamino)propyl)sulphamoyl or *N*-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulphamoyl.

Preferably E is -NHSO₂-.

20 Preferably q is 0 or 1.

In one aspect of the invention preferably q is 0.

In another aspect of the invention preferably q is 1.

In a further aspect of the invention preferably q is 2; wherein the values of R² may be the same or different.

25 Preferably p + q = 1 or 2.

More preferably p + q = 1.

Preferably when q is 1; R² is meta or para to the amino group in the aniline of formula

(I).

More preferably when q is 1; R² is para to the amino group in the aniline of formula

30 (I).

Preferably R^3 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; wherein said C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl may be optionally substituted by one or more M; and

R^4 is C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; wherein said C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl may be optionally substituted by one or more M;

- 5 or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring optionally substituted on carbon by one or more M; wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from Q.

- More preferably R^3 is hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more M; and

R^4 is C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl; wherein said C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl may be optionally substituted by one or more M;

or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring; wherein

- 15 M is independently selected from halo, cyano, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl or a heterocyclic group.

Particularly R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

R^4 is C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl; wherein said C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl may be optionally substituted by one or more M;

- 20 or R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form morpholino; wherein

M is independently selected from fluoro, cyano, methoxy, ethoxy, ethoxycarbonyl or morpholino.

- More particularly R^3 and R^4 together with the nitrogen to which they are attached form
- 25 morpholino, *i*-butylamino, ethylamino, 2-fluoroethylamino, 3-ethoxypropylamino, butylamino, (*N*-methyl)allylamino, (*N*-methyl)ethoxycarbonylmethylamino, (*N*-methyl)-2-cyanoethylamino, *N,N*-diethylamino, (*N*-methyl)-2-methoxyethylamino, 2,2,2-trifluoroethylamino, *N,N*-di-(2-cyanoethyl)amino or 3-morpholinopropylamino.

- Therefore in one aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I)
- 30 as depicted above wherein:

p is 0;

R² is sulphamoyl or a group B-E-; wherein

B is selected from C₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl are optionally substituted on carbon by one or more D;

E is -N(R^a)SO₂-; wherein R^a is hydrogen;

5 D is independently selected from hydroxy or N-(C₁₋₆alkyl)amino;

q is 1;

R³ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl may be optionally substituted by one or more M; and

10 R⁴ is C₁₋₆alkyl or C₂₋₆alkenyl; wherein said C₁₋₆alkyl or C₂₋₆alkenyl may be optionally substituted by one or more M;

or R³ and R⁴ together with the nitrogen to which they are attached form a heterocyclic ring; wherein

M is independently selected from halo, cyano, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl or a heterocyclic group;

15 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

Therefore in a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) as depicted above wherein:

p is 0;

20 R² is sulphamoyl, N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulphamoyl, N-(3-(N-isopropylamino)propyl)sulphamoyl or N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl;

q is 1;

R³ and R⁴ together with the nitrogen to which they are attached form morpholino, *i*-butylamino, ethylamino, 2-fluoroethylamino, 3-ethoxypropylamino, butylamino, (N-methyl)allylamino, (N-methyl)ethoxycarbonylmethylamino, (N-methyl)-2-cyanoethylamino, 25 N,N-diethylamino, (N-methyl)-2-methoxyethylamino, 2,2,2-trifluoroethylamino, N,N-di-(2-cyanoethyl)amino or 3-morpholinopropylamino;

or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

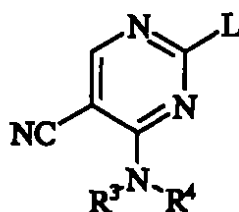
30 In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of Examples 1-17 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable esters thereof.

Preferred aspects of the invention are those which relate to the compound of formula

(I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

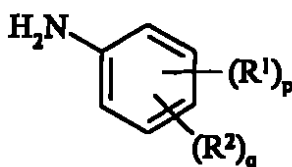
Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof which process (wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p and q are, unless otherwise specified, as defined in
5 formula (I)) comprises of:

a) reaction of a pyrimidine of formula (II):



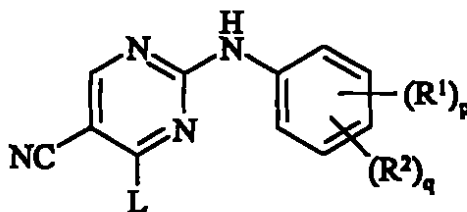
(II)

wherein L is a displaceable group; with an aniline of formula (III):



(III)

b) reacting a pyrimidine of formula (IV):



(IV)

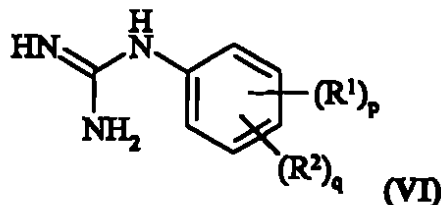
15 wherein L is a displaceable group; with an amine of formula (V):



(V)

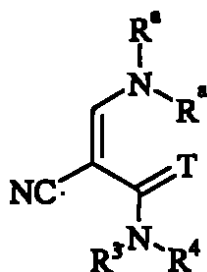
or

c) reacting a compound of formula (VI):



(VI)

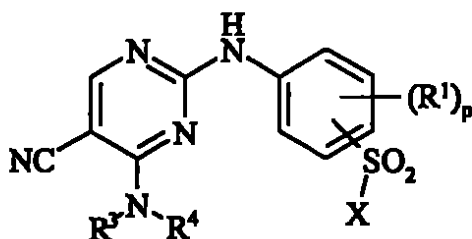
497



(VII)

wherein T is O or S; R^a may be the same or different and is selected from C₁-alkyl;

5 d) for compounds of formula (I) where R² is sulphonyl or a group B-E- and E is -NHSO₂-;
reacting a pyrimidine of formula (VIII):

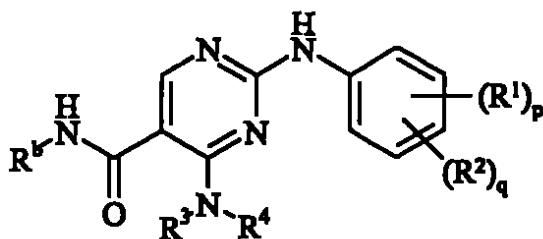


(VIII)

wherein X is a displaceable group; with an amine of formula (IX):

10 " B-NH₂
(IX)

e) by converting a compound of formula (X):



(X)

15 wherein R^b is hydrogen or *t*-butyl; into a compound of formula (I);

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);

ii) removing any protecting groups;

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester.

20 L is a displaceable group, suitable values for L are for example, a halogeno or

sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

X is a displaceable group, suitable values for X are for example, a halogeno group, for example a fluoro, chloro or bromo group. Preferably X is fluoro.

5 Preferably T is S.

Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

a) and b) Pyrimidines of formula (II) and anilines of formula (III) and pyrimidines of formula (IV) and amines of formula (V) may be reacted together:

- i) in the presence of a suitable solvent for example a ketone such as acetone or an alcohol such
10 as ethanol or butanol or an aromatic hydrocarbon such as toluene or *N*-methyl pyrrolidine, optionally in the presence of a suitable acid for example an inorganic acid such as hydrochloric acid or sulphuric acid, or an organic acid such as acetic acid or formic acid (or a suitable Lewis acid) and at a temperature in the range of 0°C to reflux, preferably reflux; or
ii) under standard Buchwald conditions (for example see *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215; *J. Am.*
15 *Chem. Soc.*, 119, 8451; *J. Org. Chem.*, 62, 1568 and 6066) for example in the presence of palladium acetate, in a suitable solvent for example an aromatic solvent such as toluene, benzene or xylene, with a suitable base for example an inorganic base such as caesium carbonate or an organic base such as potassium-*t*-butoxide, in the presence of a suitable ligand such as 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl and at a temperature in the range of 25 to
20 80°C.

Pyrimidines of the formula (II) and (IV) and anilines of formula (III) and amines of formula (V) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

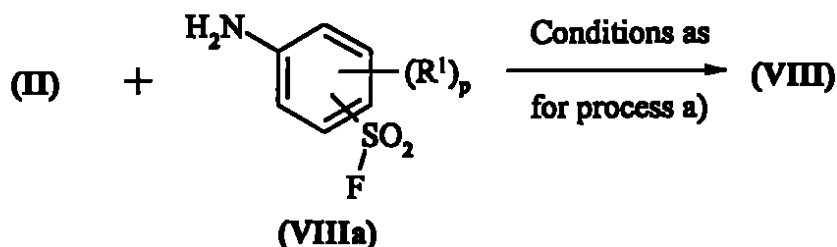
- c) Compounds of formula (VI) and compounds of formula (VII) are reacted together in a
25 suitable solvent such as *N*-methylpyrrolidinone or butanol at a temperature in the range of 100-200°C, preferably in the range of 150-170°C. The reaction is preferably conducted in the presence of a suitable base such as, for example, sodium methoxide or potassium carbonate.

Compounds of formula (VI) and (VII) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

- 30 d) Compounds of formula (VIII) and compounds of formula (IX) may be reacted together in the presence of a base for example an inorganic base such as caesium carbonate in

the presence of an inert solvent such as toluene or tetrahydrofuran, or in the presence of an organic base such as excess (IX) and at a temperature in the range of 25 to 80°C.

Compounds of formula (VIII) wherein X is fluoro may be prepared according to the following scheme:



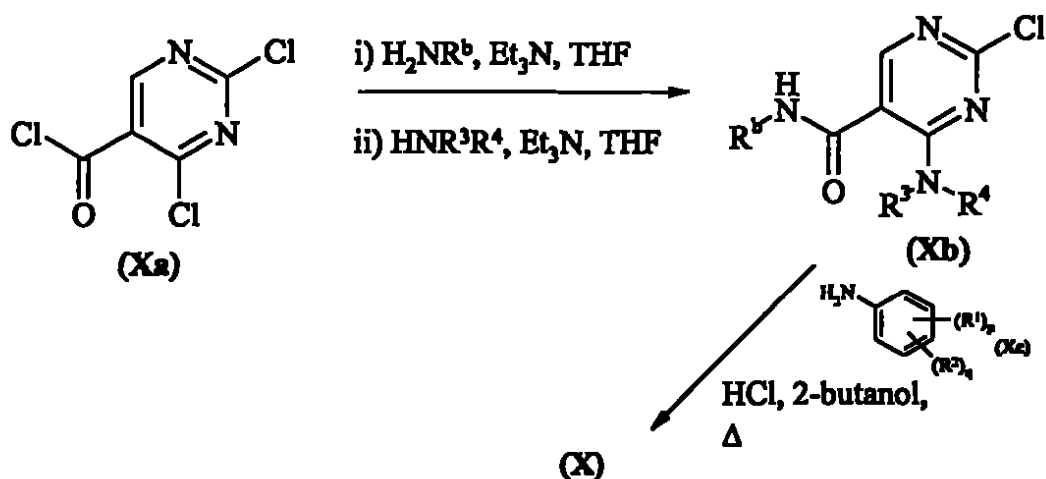
5

Compounds of formula (VIIIa) and (IX) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

e) Compounds of formula (X) may be converted into compounds of formula (I) under standard conditions, for example in the presence of trifluoroacetic anhydride (where R^b is

10 hydrogen) or thionyl chloride at a temperature in the range of 25 to 100°C.

Compounds of formula (X) may be prepared according to the following scheme:



Compounds of formula (Xa) and (Xc) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

15 It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a

20 substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation

029
302
20

of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

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

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group

~~10/10~~

for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

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

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

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

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possesses anti-cell-proliferation activity such as anti-cancer activity which is believed to arise from the CDK inhibitory activity of the compound. These properties may be assessed, for example, using the procedure set out below:-

Assay

The following abbreviations have been used :-

HEPES is *N*-[2-Hydroxyethyl]piperazine-*N'*-[2-ethanesulfonic acid]

DTT is Dithiothreitol

PMSF is Phenylmethylsulphonyl fluoride

The compounds were tested in an *in vitro* kinase assay in 96 well format using Scintillation Proximity Assay (SPA - obtained from Amersham) for measuring incorporation of [γ -³³P]-Adenosine Triphosphate into a test substrate (GST-Retinoblastoma protein; GST-Rb). In each well was placed the compound to be tested (diluted in DMSO and water to

correct concentrations) and in control wells either roscovitine as an inhibitor control or DMSO as a positive control.

Approximately 0.2 μ l of CDK2/Cyclin E partially-purified enzyme (amount dependent on enzyme activity) diluted in 25 μ l incubation buffer was added to each well then 20 μ l of
5 GST-Rb/ATP/ATP33 mixture (containing 0.5 μ g GST-Rb and 0.2 μ M ATP and 0.14 μ Ci [γ -33-P]-Adenosine Triphosphate in incubation buffer), and the resulting mixture shaken gently, then incubated at room temperature for 60 minutes.

To each well was then added 150 μ L stop solution containing (0.8mg/well of Protein A-PVT SPA bead (Amersham)), 20pM/well of Anti-Glutathione Transferase, Rabbit IgG
10 (obtained from Molecular Probes), 61mM EDTA and 50mM HEPES pH 7.5 containing 0.05% sodium azide.

The plates were sealed with Topseal-S plate sealers, left for two hours then spun at 2500rpm, 1124xg., for 5 minutes. The plates were read on a Topcount for 30 seconds per well.

The incubation buffer used to dilute the enzyme and substrate mixes contained 50mM
15 HEPES pH7.5, 10mM MnCl₂, 1mM DTT, 100 μ M Sodium vanadate, 100 μ M NaF, 10mM Sodium Glycerophosphate, BSA (1mg/ml final).

Test substrate

In this assay only part of the retinoblastoma protein (Science 1987 Mar13;235(4794):1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee
20 E.Y.) was used, fused to a GST tag. PCR of retinoblastoma gene encoding amino acids 379-928 (obtained from retinoblastoma plasmid ATCC pLRbRNL) was performed, and the sequence cloned into pGEX 2T fusion vector (Smith D.B. and Johnson, K.S. Gene 67, 31 (1988); which contained a tac promoter for inducible expression, internal lac I^q gene for use in any E.Coli host, and a coding region for thrombin cleavage - obtained from Pharmacia
25 Biotech) which was used to amplify amino acids 792-928. This sequence was again cloned into pGEX 2T.

The retinoblastoma 792-928 sequence so obtained was expressed in E.Coli (BL21 (DE3) pLysS cells) using standard inducible expression techniques, and purified as follows.

E.coli paste was resuspended in 10ml/g of NETN buffer (50mM Tris pH 7.5, 120mM
30 NaCl, 1mM EDTA, 0.5%v/v NP-40, 1mM PMSF, 1 μ g/ml leupeptin, 1 μ g/ml aprotinin and 1 μ g/ml pepstatin) and sonicated for 2 x 45 seconds per 100ml homogenate. After

centrifugation, the supernatant was loaded onto a 10ml glutathione Sepharose column (Pharmacia Biotech, Herts, UK), and washed with NETN buffer. After washing with kinase buffer (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM PMSF, 1ug/ml leupeptin, 1ug/ml aprotinin and 1ug/ml pepstatin) the protein was eluted with 50mM reduced glutathione in kinase buffer. Fractions containing GST-Rb(792-927) were pooled and dialysed overnight against kinase buffer. The final product was analysed by Sodium Dodeca Sulfate (SDS) PAGE (Polyacrylamide gel) using 8-16% Tris-Glycine gels (Novex, San Diego, USA).

CDK2 and Cyclin E

The open reading frames of CDK2 and Cyclin E were isolated by reverse transcriptase-PCR using HeLa cell and activated T cell mRNA as a template and cloned into the insect expression vector pVL1393 (obtained from Invitrogen 1995 catalogue number: V1392-20). CDK2 and cyclin E were then dually expressed [using a standard virus Baculogold co-infection technique] in the insect SF21 cell system (Spodoptera Frugiperda cells derived from ovarian tissue of the Fall Army Worm - commercially available).

15 Example production of Cyclin E/CDK2

The following Example provides details of the production of Cyclin E/CDK2 in SF21 cells (in TC100 + 10% FBS(TCS) + 0.2% Pluronic) having dual infection MOI 3 for each virus of Cyclin E & CDK2.

SF21 cells grown in a roller bottle culture to 2.33×10^6 cells/ml were used to inoculate 10 x 500 ml roller bottles at 0.2×10^6 cells/ml. The roller bottles were incubated on a roller rig at 28°C.

After 3 days (72 hrs.) the cells were counted, and the average from 2 bottles found to be 1.86×10^6 cells/ml. (99% viable). The cultures were then infected with the dual viruses at an MOI 3 for each virus.

25 The viruses were mixed together before addition to the cultures, and the cultures returned to the roller rig 28°C.

After 2 days (48 hrs.) post infection the 5 Litres of culture was harvested. The total cell count at harvest was 1.58×10^6 cells/ml.(99% viable). The cells were spun out at 2500rpm, 30 mins., 4°C in Heraeus Omnifuge 2.0 RS in 250 ml. lots. The supernatant was 30 discarded.

306
0303
30
1**Partial co-purification of Cdk2 and Cyclin E**

Sf21 cells were resuspended in lysis buffer (50mM Tris-pH 8.2, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 10mM glycerophosphate, 0.1mM sodium orthovanadate, 0.1mM NaF, 1mM PMSF, 1ug/ml leupeptin and 1ug/ml aprotinin) and homogenised for 2 minutes in a 10ml Dounce homogeniser. After centrifugation, the supernatant was loaded onto a Poros HQ/M 1.4/100 anion exchange column (PE Biosystems, Hertford, UK). Cdk2 and Cyclin E were coeluted at the beginning of a 0-1M NaCl gradient (run in lysis buffer minus protease inhibitors) over 20 column volumes. Co-elution was checked by western blot using both anti-Cdk2 and anti-Cyclin E antibodies (Santa Cruz Biotechnology, California, US).

10 By analogy, assays designed to assess inhibition of CDK4 and CDK6 may be constructed. CDK2 (EMBL Accession No. X62071) may be used together with Cyclin A or Cyclin E (see EMBL Accession No. M73812), and further details for such assays are contained in PCT International Publication No. WO99/21845, the relevant Biochemical & Biological Evaluation sections of which are hereby incorporated by reference.

15 Although the pharmacological properties of the compounds of the formula (I) vary with structural change, in general activity possessed by compounds of the formula (I) may be demonstrated at IC₅₀ concentrations or doses in the range 250µM to 1nM.

When tested in the above in-vitro assay the CDK2 inhibitory activity of Example 1 was measured as IC₅₀ = 0.148µM.

20 The *in vivo* activity of the compounds of the present invention may be assessed by standard techniques, for example by measuring inhibition of cell growth and assessing cytotoxicity.

Inhibition of cell growth may be measured by staining cells with Sulforhodamine B (SRB), a fluorescent dye that stains proteins and therefore gives an estimation of amount of protein (i.e. cells) in a well (see Boyd, M.R.(1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac Oncol* 10:1-12). Thus, the following details are provided of measuring inhibition of cell growth:-

Cells were plated in appropriate medium in a volume of 100µl in 96 well plates; media was Dulbecco's Modified Eagle media for MCF-7, SK-UT-1B and SK-UT-1. The cells were
30 allowed to attach overnight, then inhibitor compounds were added at various concentrations in

307
usu
✓
1

- 20 -

a maximum concentration of 1% DMSO (v/v). A control plate was assayed to give a value for cells before dosing. Cells were incubated at 37°C, (5% CO₂) for three days.

At the end of three days TCA was added to the plates to a final concentration of 16% (v/v). Plates were then incubated at 4°C for 1 hour, the supernatant removed and the plates washed in tap water. After drying, 100µl SRB dye (0.4% SRB in 1% acetic acid) was added for 30 minutes at 37°C. Excess SRB was removed and the plates washed in 1% acetic acid. The SRB bound to protein was solubilised in 10mM Tris pH7.5 and shaken for 30 minutes at room temperature. The ODs were read at 540nm, and the concentration of inhibitor causing 50% inhibition of growth was determined from a semi-log plot of inhibitor concentration versus absorbance. The concentration of compound that reduced the optical density to below that obtained when the cells were plated at the start of the experiment gave the value for toxicity.

Typical IC₅₀ values for compounds of the invention when tested in the SRB assay are in the range 1mM to 1nM.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a pyrimidine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

The compound of formula (I) will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route

0305 308
2X
/

of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as
5 defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, are effective cell cycle inhibitors (anti-cell proliferation agents), which property is believed to arise from their CDK
10 inhibitory properties. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by CDK enzymes, i.e. the compounds may be used to produce a CDK inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the compounds of the present invention provide a method for treating the proliferation of malignant cells characterised by inhibition of
15 CDK enzymes, i.e. the compounds may be used to produce an anti-proliferative effect mediated alone or in part by the inhibition of CDKs. Such a compound of the invention is expected to possess a wide range of anti-cancer properties as CDKs have been implicated in many common human cancers such as leukaemia and breast, lung, colon, rectal, stomach, prostate, bladder, pancreas and ovarian cancer. Thus it is expected that a compound of the
20 invention will possess anti-cancer activity against these cancers. It is in addition expected that a compound of the present invention will possess activity against a range of leukaemias, lymphoid malignancies and solid tumours such as carcinomas and sarcomas in tissues such as the liver, kidney, prostate and pancreas. In particular such compounds of the invention are expected to slow advantageously the growth of primary and recurrent solid tumours of, for
25 example, the colon, breast, prostate, lungs and skin. More particularly such compounds of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, are expected to inhibit the growth of those primary and recurrent solid tumours which are associated with CDKs, especially those tumours which are significantly dependent on CDKs for their growth and spread, including for example, certain tumours of the colon, breast,
30 prostate, lung, vulva and skin.

It is further expected that a compound of the present invention will possess activity

against other cell-proliferation diseases in a wide range of other disease states including leukaemias, fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and
5 ocular diseases with retinal vessel proliferation.

Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament; and the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined
10 hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal such as man. Particularly, an inhibitory effect is produced by preventing entry into or progression through the S phase by inhibition of CDK2, CDK4 and/or CDK6, especially CDK2.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a
15 method for producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound as defined immediately above. Particularly, an inhibitory effect is produced by preventing entry into or progression through the S phase by inhibition of CDK2, CDK4 and/or CDK6, especially CDK2.

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

The CDK inhibitory activity defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or
25 may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such conjoint
30 treatment in addition to the cell cycle inhibitory treatment defined hereinbefore may be:

surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may cover three main categories of therapeutic agent:

- (i) other cell cycle inhibitory agents that work by the same or different mechanisms from those defined hereinbefore;
- 5 (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, iodoxyfene), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogens, antiandrogens (for example flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example goserelin acetate, luprolide), inhibitors of testosterone
- 10 5α -dihydroreductase (for example finasteride), anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example platelet derived growth factor and hepatocyte growth factor such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies, tyrosine kinase inhibitors and
- 15 serine/threonine kinase inhibitors); and
- (iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as antimetabolites (for example antifolates like methotrexate, fluoropyrimidines like 5-fluorouracil, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside);
- 20 antitumour antibiotics (for example anthracyclines like doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotepea); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine and taxoids like taxol, taxotere);
- topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide,
- 25 amsacrine, topotecan). According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a compound of the formula (I) as defined hereinbefore and an additional anti-tumour substance as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I) and

30 their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the

0308 311
✓

effects of inhibitors of cell cycle activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In the above other pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and preferred embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Examples

The invention will now be illustrated by the following non limiting examples in which, unless stated otherwise:

- (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- (v) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;
- (vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- (vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO-d₆) as solvent unless otherwise indicated;
- (viii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;
- (ix) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and
- (x) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z

are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is (MH)⁺;

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

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

(xvi) the following abbreviations have been used:

	THF	tetrahydrofuran;
	SM	starting material;
10	DCM	dichloromethane; and
	DMSO	dimethylsulphoxide.

Example 1

5-Cyano-4-morpholino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine

15 2-Chloro-5-cyano-4-morpholinopyrimidine (Method 19; 425mg, 1.90mmol), 4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]aniline (Method 1; 514mg, 1.90mmol) and 1M ethereal hydrogen chloride (189μl, 3.79mmol) in 2-butanol (2ml) was heated at 95°C for 15 hours. The mixture was allowed to cool, silica was added and the volatiles were evaporated. The residue was purified by chromatography eluting with DCM /methanolic ammonia (100:0)
20 increasing in polarity to (92:8) and the product was recrystallized from methanol to give the title compound (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.

25 Examples 2-11

Following the procedure of Example 1 using 4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]aniline (Method 1) and the appropriate 4-substituted pyrimidine starting material the following compounds were prepared.

Ex	Compound Name	NMR	m/z	SM
2	5-Cyano-4-(2-methylpropyl-amino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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), 3.23 (t, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H)	446	Meth 21
3	5-Cyano-4-ethylamino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br t, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H)	418	Meth 20
4	5-Cyano-4-(2-fluoroethyl-amino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	436	Meth 22
5	5-Cyano-4-(3-ethoxypropyl-amino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	476	Meth 23
6	5-Cyano-4-butylamino-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	446	Meth 24
7	5-Cyano-4-(N-methyl-allylamino)-2-{4-[N-(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	444	Meth 25

8	5-Cyano-4-(<i>N</i> -methylethoxy-carbonylmethylamino)-2-{4-[<i>N</i> -(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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), 4.09 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H)	490	Meth 26
9	5-Cyano-4-(<i>N</i> -methyl-2-cyanoethylamino)-2-{4-[<i>N</i> -(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	457	Meth 27
10	5-Cyano-4-diethylamino-2-{4-[<i>N</i> -(3-isopropylamino-propyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	446	Meth 28
11	5-Cyano-4-(<i>N</i> -methyl-2-methoxyethylamino)-2-{4-[<i>N</i> -(3-isopropylaminopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	462	Meth 29

Example 12

5-Cyano-4-(3-morpholinopropylamino)-2-{4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine

- 5 2-Chloro-5-cyano-4-(3-morpholinopropylamino)pyrimidine (Method 30; 525mg, 1.87mmol), 4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]aniline (Method 2; 430mg, 1.68mmol) and 1M ethereal hydrogen chloride (1.87ml, 1.87mmol) in 2-butanol (3ml) was heated at 90°C for 3 hours. The mixture was allowed to cool, the resulting precipitate was collected by filtration and was washed with ethyl acetate. The crude solid was purified by
- 10 chromatography eluting with DCM/methanolic ammonia/ (100:0) increasing in polarity to (97:3). The product was recrystallized from methanol to give the title compound (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 (br s, 1H); m/z: 502.

Example 13

- 5 **5-Cyano-4-butylamino-2-{4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine**
 4-Butylamino-5-*N*-*t*-butylcarbonyl-2-{4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine (Method 31; 200mg, 0.40mmol) in thionyl chloride (1ml) was heated at 90°C for 12 hours. The mixture was allowed to cool and then was evaporated onto silica. The residue was purified by chromatography eluting with DCM / methanol (100:0) increasing in
 10 polarity to (97:3). The product was recrystallized from methanol to give the title compound (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 (br s, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H); m/z: 431.

15 Example 14-15

Following the procedure of Example 13 using the appropriate 4-substituted amidopyrimidine starting material the following compounds were prepared.

Ex	Compound Name	NMR	m/z	SM
14 ¹	5-Cyano-4-(2,2,2-trifluoroethylamino)-2-{4-[<i>N</i> -(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.50 (m, 1H), 1.68-1.89 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.39 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H)	457	Meth 32
15 ^{1,2}	5-Cyano-4-(bis-(2-cyanoethyl)amino)-2-{4-[<i>N</i> -(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 (br s, 1H)	481	Meth 33

¹ Reaction mixture was heated at 90°C for 3 hours.

² Chromatography eluent was isohexane/ethyl acetate (100:0) increasing in polarity to (0:100).

Examples 16-17

Following the procedure of Example 1, 2-chloro-5-cyano-4-morpholinopyrimidine
5 (Method 19) was treated with the appropriate aniline to give the following compounds.

Ex	Compound Name	NMR	m/z	SM
16	5-Cyano-4-morpholino-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine	3.70 (t, 4H), 3.86 (m, 4H), 7.20 (s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.5 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)	359 (MH) ⁺	
17	5-Cyano-4-morpholino-2-{4-[<i>N</i> -(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Meth 3

Preparation of Starting Materials

The starting materials for the above Examples are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example the following
10 reactions are illustrations but not limitations of the preparation of some of the starting materials used in the above reactions.

Method 1

4-[*N*-(3-Isopropylaminopropyl)sulphamoyl]aniline.

15 Sulphanilyl fluoride (6.5g, 37.1mmol), *N*-isopropyl-1,3-propanediamine (5.71ml, 40.8mmol) and triethylamine (5.69ml, 40.8mmol) in *N*-butanol (15ml) was heated at reflux for 10 hours. The mixture was allowed to cool silica was added and the volatiles were evaporated. The residue was purified by chromatography eluting with DCM / methanolic ammonia (100:0) increasing in polarity to (90:10) to give the title compound as a clear oil
20 which crystallized on standing (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.

Method 2-3

The following compounds were prepared using the procedure of Method 1.

Meth	Compound Name	NMR	m/z
2	4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl) sulphamoyl]aniline		257
3	4-[N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulphamoyl] aniline	0.72 (s, 6H), 2.45 (d, 2H), 3.06 (d, 2H), 4.37 (t, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.57 (d, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.4 (d, 2H)	259

Method 4**5 2,4-Dichloro-5-chloroformylpyrimidine**

5-Carboxy-2,4-dihydroxypyrimidine (19.0g, 0.12mol), phosphorus pentachloride (83.5g, 0.40mol); and phosphoryl chloride (28.3ml, 0.30mol) were heated at 114°C for 5 hours. The resulting solution was cooled overnight and the volatiles removed by evaporation. The residue was purified by vacuum distillation to yield the title compound as a clear oil

10 (17.85g, 70%). M/z: 211.

Method 5**5-N-*t*-Butylcarbamoyl-2-chloro-4-morpholinopyrimidine.**

A solution of 2,4-dichloro-5-chloroformylpyrimidine (Method 4; 500mg, 2.36mmol) in dry THF (5ml) was cooled to -15°C. *t*-Butylamine (250µl, 2.36mmol) and triethylamine (330µl, 2.36mmol) in dry THF were added slowly so as to maintain the temperature below -10°C. The resulting mixture was stirred at -10°C for 2 hours, allowed to warm to ambient temperature and stirred for a further 30 minutes. Morpholine (208µl, 2.36mmol) and triethylamine (330µl, 2.36mmol) in dry THF (1ml) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The precipitate was removed by filtration and the filtrate evaporated to give the title compound as a pale yellow solid (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 (br s, 1H); m/z: 299.

Method 6-18

The following intermediates were prepared using the procedure of Method 5 starting from 2,4-dichloro-5-chloroformylpyrimidine (Method 4), *t*-butylamine and commercially available amines.

Meth	Compound Name	m/z
6 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -Butylcarbamoyl-2-chloro-4-(2-methylpropylamino)pyrimidine	285
7 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -Butylcarbamoyl-2-chloro-4-ethylaminopyrimidine	257
8 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(2-fluoroethylamino)pyrimidine	273
9 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(3-ethoxypropylamino)pyrimidine	315
10 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-butylaminopyrimidine	285
11 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(<i>N</i> -methyl-allylamino)pyrimidine	283
12 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(<i>N</i> -methyl-ethoxycarbonylmethylamino)pyrimidine	329
13 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(<i>N</i> -methyl-2-cyanoethylamino)pyrimidine	296
14 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-diethylaminopyrimidine	285
15 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(<i>N</i> -methyl-2-methoxyethylamino)pyrimidine	301
16	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(2,2,2-trifluoroethylamino)pyrimidine	311
17	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-[bis(2-cyanoethyl)amino]pyrimidine	335
18	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-chloro-4-(3-morpholinopropylamino)pyrimidine	356

5 ¹ Products were purified by chromatography eluting with DCM/methanol (100:0) increasing in polarity to (95:5).

Method 19**2-Chloro-5-cyano-4-morpholinopyrimidine**

- 10 5-*N*-*t*-Butylcarbamoyl-2-chloro-4-morpholinopyrimidine (Method 5; 560mg, 1.88mmol) in thionyl chloride (4ml) was heated at 90°C for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature and the volatiles evaporated, and the residue azeotroped with toluene, to yield the title compound as a brown solid (425mg). NMR: 3.66-3.74 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H), 8.63 (s, 1H); m/z: 225, 227.

Method 20**2-Chloro-5-cyano-4-ethylaminopyrimidine.**

5-*N*-*t*-Butylcarbonyl-2-chloro-4-ethylaminopyrimidine (Method 7; 255mg, 1.00mmol) and thionyl chloride (240 μ l, 3.29mmol) in toluene (2 ml) was heated at 90°C for 15 hours. The mixtures were allowed to cool to room temperature, silica was added and the volatiles were evaporated. The residue was purified by chromatography eluting with DCM/methanol (100:0) increasing in polarity to (97:3) to give the title compound (86mg). NMR: 1.12 (t, 3H), 3.39 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H).

10 Method 21-30

The following compounds were prepared using the procedure of Method 20 from the appropriate pyrimidine starting material.

Meth	Compound Name	NMR	m/z	SM
21	2-Chloro-5-cyano-4-(2-methylpropylamino)pyrimidine	0.86 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H)	211	Meth 6
22	2-Chloro-5-cyano-4-(2-fluoroethylamino)pyrimidine	3.64 (bt, 1H), 3.73 (bt, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H)		Meth 8
23	2-Chloro-5-cyano-4-(3-ethoxypropylamino)pyrimidine	1.09 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 6H), 8.46 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H)		Meth 9
24	2-Chloro-5-cyano-4-butylaminopyrimidine	0.89 (t, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H)	209 (MH)	Meth 10
25	2-Chloro-5-cyano-4-(<i>N</i> -methylallylamino)pyrimidine	3.25 (s, 3H), 4.33 (d, 2H), 5.20 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 8.59 (s, 1H)		Meth 11
26	2-Chloro-5-cyano-4-(<i>N</i> -methyl-ethoxycarbonylmethylamino)pyrimidine	1.19 (t, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.51 (br s, 2H), 8.68 (s, 1H)		Meth 12

0317 320
X

27	2-Chloro-5-cyano-4-(<i>N</i> -methyl-2-cyanoethylamino)pyrimidine	2.90 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 8.66 (s, 1H)	222	Meth 13
28	2-Chloro-5-cyano-4-diethylaminopyrimidine	1.19 (t, 6H), 3.69 (q, 4H), 8.57 (s, 1H)		Meth 14
29	2-Chloro-5-cyano-4-(<i>N</i> -methyl-2-methoxyethylamino)pyrimidine	3.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 8.59 (s, 1H)		Meth 15
30 ¹	2-Chloro-5-cyano-4-(3-morpholinopropylamino)pyrimidine		282	Meth 18

¹ Prepared by the procedure of Method 19.**Method 31****4-Butylamino-5-*N*-*t*-butylcarbamoyl-2-{4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine**

4-Butylamino-5-*N*-*t*-butylcarbamoyl-2-chloropyrimidine (Method 10; 282mg, 1.0mmol), 4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]aniline (Method 2; 241mg, 0.95mmol) and 1M ethereal hydrogen chloride (993μl, 1.0mmol) in 2-butanol (2ml) were heated at 90°C for 3 hours. The mixture was cooled, silica was added and the volatiles were evaporated. The residue was purified by chromatography eluting with DCM / methanol (100:0) increasing in polarity to (95:5) to give the title compound as a white solid (372mg). M/z: 505.

Method 32-33

The following examples were all prepared using the procedure of Method 31 from 4-[*N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]aniline (Method 2) and the appropriate pyrimidine.

Meth	Compound	m/z	SM
32 ¹	5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-{4-[<i>N</i> -(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}-4-(2,2,2-trifluoroethyl)aminopyrimidine	531	Meth 16
33	4-[bis-(2-cyanoethyl)amino]-5- <i>N</i> - <i>t</i> -butylcarbamoyl-2-{4-[<i>N</i> -(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	555	Meth 17

¹ Chromatography eluent was isohexane/ethyl acetate (100:0) increasing in polarity to (50:50).

0218-
321**Example 18**

The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms containing the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof (hereafter compound X), for therapeutic or prophylactic use in humans:-

(a): Tablet I	mg/tablet
Compound X	100
Lactose Ph.Eur	182.75
Croscarmellose sodium	12.0
Maize starch paste (5% w/v paste)	2.25
Magnesium stearate	3.0

5

(b): Tablet II	mg/tablet
Compound X	50
Lactose Ph.Eur	223.75
Croscarmellose sodium	6.0
Maize starch	15.0
Polyvinylpyrrolidone (5% w/v paste)	2.25
Magnesium stearate	3.0

(c): Tablet III	mg/tablet
Compound X	1.0
Lactose Ph.Eur	93.25
Croscarmellose sodium	4.0
Maize starch paste (5% w/v paste)	0.75
Magnesium stearate	1.0

(d): Capsule	mg/capsule
Compound X	10
Lactose Ph.Eur	488.5
Magnesium stearate	1.5

(e): Injection I	(50 mg/ml)
Compound X	5.0% w/v
1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
0.1M Hydrochloric acid	(to adjust pH to 7.6)
Polyethylene glycol 400	4.5% w/v
Water for injection	to 100%

(f): Injection II	10 mg/ml
Compound X	1.0% w/v
Sodium phosphate BP	3.6% w/v
0.1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
Water for injection	to 100%

(g): Injection III	(1mg/ml,buffered to pH6)
Compound X	0.1% w/v
Sodium phosphate BP	2.26% w/v
Citric acid	0.38% w/v
Polyethylene glycol 400	3.5% w/v
Water for injection	to 100%

5 Note

The above formulations may be obtained by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. The tablets (a)-(c) may be enteric coated by conventional means, for example to provide a coating of cellulose acetate phthalate.

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB.

REFERENCIA:	Radicación N°	03-001310
	Solicitud internacional	PCT/GB01/03084
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1018
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044