

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 80 410.337 TP 57492

4 **Número de expediente:**

03 017999

5 **Descripción de la corrección o modificación solicitada:**

Estamos presentando nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio donde se han realizado algunas correcciones y modificaciones las cuales precisan el objetivo de la solicitud y no afectan en ningún sentido el alcance de la invención.

6 **Comprobante de pago No.** 07- 98.914 y 08-542

Fecha 11 de marzo de 2008

7 **Anexos:**

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000

☒ Poderes, si fuere el caso.

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Nueva Descripción y Reivindicaciones.

8

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

As. 90074
2219

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 98,914
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-017999- -00007-0000

Fecha: 2008-03-12 16:37:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 109

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64227002	04/12/2007	18,404,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
	TOTAL :	\$ 99,000.00

NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

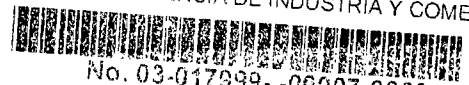
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

As 90074
220
\$

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-017999-00007-0000

Fecha 2008-03-12 16:10:00
Tr. 44 PATENT. L.Y. DE 2004 ACOPLACIONE
Act 329 CIO-INFORMACION Folios 103

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 542
FECHA : ENERO 3 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2280232	03/01/2008	26,682,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	4,000.00
		TOTAL :	\$ 4,000.00

SOM CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Brigard & Castro

Abogados

Cra. 7 71-21, Torre B, Piso 4
Bogotá – Colombia

Tel. (57-1) 7442200

Fax (57-1) 7422200

E-mail:bricas@bc.com.co

AS: 90.074

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF.: Expediente No. 03 017999

Solicitante: AstraZeneca AB

HECTOR GOMEZ MEJIA, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Apoderado General de AstraZeneca AB

manifiesto por el presente que SUSTITUYO el Poder conferido en el abogado JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, también mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece el pie de su firma, para que actúe ante esa División en las diligencias que se adelantan dentro del expediente de la referencia.

El apoderado sustituto queda ampliamente facultado para intervenir ante esa División; presentar solicitudes, modificaciones, y afectaciones; presentar oposiciones; presentar objeciones; presentar demandas de cancelación; interponer y presentar recursos; pagar; notificarse; desistir; conciliar y transigir; renunciar; sustituir y reasumir este Poder; y en general adelantar todas las actuaciones requeridas para la defensa y efectividad de los intereses de mi representada.

Ruego se le reconozca personería en los términos de esta sustitución.

Respetuosamente,



HECTOR GOMEZ MEJÍA

C.C. No. 22720 de Bogotá

T.P. 19436 del C.S.J.

ACEPTO:



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

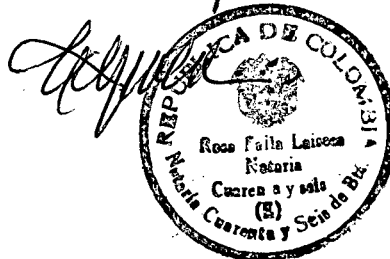
T.P. 57492 del C.S.J.

**DECLARACIÓN DE PRESENTACIÓN PERSONAL
DEL DOCUMENTO DE CONTENIDO Y FIRMA**

El anterior escrito dirigido a: _____

Fue presentado personalmente ante el suscrito
Notario Cuarenta y Seis de Bogotá por:
Hector Gómez Mejía
quien se identificó con la C. C. 22-720
de Bogotá y T. P. 19436
C51 y además declaró que el contenido
del anterior documento es cierto y que la firma
que le autoriza fue puesta por él, en constancia
se firma en Bogotá, 07 DIC 2006

Hector Gómez Mejía





GAVIRI A

322

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9995
------------------	---------------	---------	-------------------------------------	-----------	---------------	------------------	--------	------

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARIA 32

Fecha del hecho

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)

C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ

Sexo (en Letras)

MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía.

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.

Fecha de la defunción

Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM

Número de certificado de defunción

A= 2094375

Juzgado que profera la sentencia

Presunción de muerte

Fecha de la sentencia

Documento presentado

Año

Mes

Día

Autorización judicial

Certificado Médico

X

Nombre y cargo del funcionario

ANDRES DIAZ CAMPOS

R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)

C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA

Firma

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Fecha de inscripción

Año 2004 Mes 11 Día 02

Nombre y firma del funcionario que autoriza

BLANCA LEON VALLEJO RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO

ESPACIO PARA NOTAS

MERCEDES DIQUE

NOTARIO CUARENTA
Bogotá D.C. Colombia
Norby Fernando Mora S.
1.0. DIC. 2007
Se copia la presente fotocopia que conlleva la copia que se ha tenido a la vista

OTARIA 32

CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

German Eleazar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 55.622.47
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO

NEILSON FLOREZ O.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1334 DE 1096

En la Notaria Cuarenta de este Circuito se
cotejó la presente fotocopia que coincide con
la copia que se ha tenido a la vista.

10 DIC. 2004

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia

Norby Fernando Mora S.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

- Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

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 enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus 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.

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

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 JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.** domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

of 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 vegetables 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.

To that effect they are 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 kind of documents and valuables, giving the necessary release of receipt, and, in general, to take before the authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

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 JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services

120816

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

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 POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

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

ATTORNEY
of
ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet ended,
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
purpose for which this instrument is granted
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 1st January 2003

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

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

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.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 17 February 2004

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

G348987

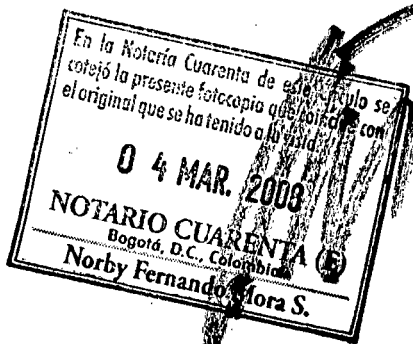
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



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.



8223

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el **Poder** concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

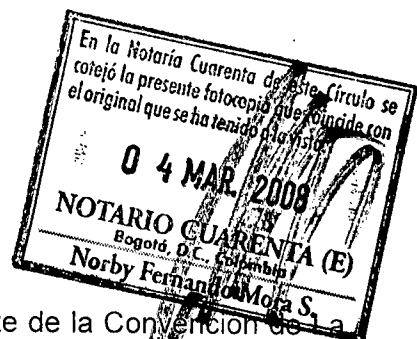
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)



Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.

90074
5226

IMIDAZOLO-5-IL-2-ANILINO-PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA
INHIBICIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

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 juegan 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.

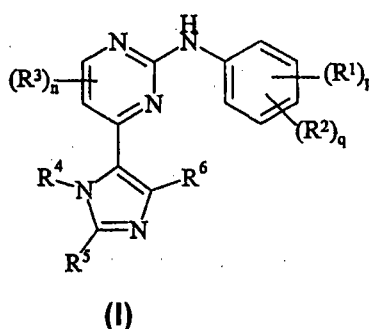
La reciente convergencia de la investigación de oncogenes y genes supresores de tumores ha identificado la regulación de entrada en el ciclo celular como un punto de control clave de mitogenesis en tumores. Más aún, las CDKs parecen estar corriente abajo de un número de rutas de señalización de oncógenes.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

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, haemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda y crónica, enfermedades de los huesos y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales.

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



en donde:

R^1 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} 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 R^a-R^b ;

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

R^3 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} alcanoilo, $N-(C_{1-3}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-3}$ alquil)amino, C_{1-3} alcanoilamino, $N-(C_{1-3}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-3}$ alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-3} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-3}$ alquil)sulfamoilo o $N,N-(C_{1-3}$ alquil) $_2$ sulfamoilo; en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^c ;

n es 0 a 2, en donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico enlazado a carbono; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; y en donde si dicho

HA 228

grupo heterocíclico contiene una mitad -NH - ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^n ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, 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) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, 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) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{3-8} cicloalquilo o un grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^e ; y en donde si dicho grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^f ;

R^a 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 R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^h ;

R^b es -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O) $_r$ -, -OC(O)N(R^m)SO $_2$ -, -SO $_2$ N(R^m)- o -N(R^m)SO $_2$ -; en donde R^m es hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por uno o más R^i y r es 1-2;

R^d , R^g y R^i se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi 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) $_2$ carbamoilo, 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) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquil- R^o -, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquil- R^o -, fenil- R^o - o (grupo heterocíclico)- R^o -; en donde R^d , R^g y R^i independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^k ;

R^f, R^h, R^k y Rⁿ se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R^f, R^h, R^k y Rⁿ independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R¹; y

En otro aspecto la presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



R³ es halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometil, trifluorometoxil, amino, carboxil, carbamilo, mercapto, sulfamilo, C₁₋₃alquil, C₂₋₃alquencil, C₂₋₃alquencil, C₁₋₃alcóxil, C₁₋₃alcanoil, N-(C₁₋₃alquil)amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂amino, C₁₋₃alcanoilamino, N-(C₁₋₃alquil)carbamilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂carbamilo, C₁₋

$_3\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $N\text{-(C}_{1-3}\text{alquil)sulfamoilo}$ o $N,N\text{-(C}_{1-3}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$; en donde R^3 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^c ;

n es 0 a 2, en donde los valores de R^3 pueden ser los mismos o diferentes;

R^4 es hidrógeno, $C_{1-6}\text{alquilo}$, $C_{2-6}\text{alquenilo}$, $C_{2-6}\text{alquinilo}$, $C_{3-8}\text{cicloalquilo}$, fenilo o un grupo heterocíclico enlazado a carbono; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^n ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}\text{alquilo}$, $C_{2-6}\text{alquenilo}$, $C_{2-6}\text{alquinilo}$, $C_{1-6}\text{alcoxi}$, $C_{1-6}\text{alcanoilo}$, $C_{1-6}\text{alcanoiloxi}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)amino}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquilamino)}$, $C_{1-6}\text{alcanoilamino}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)carbamoilo}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)carbamoilo}$, $C_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}\text{alcoxycarbonilo}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)sulfamoilo}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{sulfamoilo}$, $C_{1-6}\text{alquilsulfonilamino}$,

$C_{3-8}\text{cicloalquilo}$ o un grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^e ; y en donde si dicho grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^f ;

R^a se selecciona de $C_{1-6}\text{alquilo}$, $C_{2-6}\text{alquenilo}$, $C_{2-6}\text{alquinilo}$, $C_{3-8}\text{cicloalquilo}$, $C_{3-8}\text{cicloalquilC}_{1-6}\text{alquilo}$, fenilo, un grupo heterocíclico, $\text{fenilC}_{1-6}\text{alquilo}$ o $(\text{grupo heterocíclico})\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^h ;

R^b es -C(O)- , $\text{-N(R}^m\text{)C(O)-}$, $\text{-C(O)N(R}^m\text{)-}$, $\text{-S(O)}_r\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^m\text{)-}$ o $\text{-N(R}^m\text{)SO}_2\text{-}$;

en donde R^m es hidrógeno o $C_{1-6}\text{alquilo}$ sustituido opcionalmente por uno o más R^i y r es 1-2;

R^d , R^g y R^i se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}\text{alquilo}$, $C_{2-6}\text{alquenilo}$, $C_{2-6}\text{alquinilo}$, $C_{1-6}\text{alcoxi}$, $C_{1-6}\text{alcanoilo}$, $C_{1-6}\text{alcanoiloxi}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)amino}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{amino}$, $C_{1-6}\text{alcanoilamino}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)carbamoilo}$,

74231

$N-(C_{1-6}\text{alquilcarbamoilo}, C_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}\text{alcoxicarbonilo}$, $N-(C_{1-6}\text{alquil})\text{sulfamoilo}$, $N-(C_{1-6}\text{alquilsulfamoilo}$, $C_{1-6}\text{alquilsulfonilamino}$, $C_{3-8}\text{cicloalquilo}$, fenilo, grupo heterocíclico, fenil- R^o - o (grupo heterocíclico)- R^o -; en donde R^d , R^g y R^i independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^k ;

R^o es -O-, -N(R^p)-, -C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O) $_s$ -, -SO $_2$ N(R^p)- o -N(R^p)SO $_2$ -; en donde R^p es hidrógeno o $C_{1-6}\text{alquilo}$ y s es 0-2;

R^f , R^h , R^k y R^n se seleccionan independientemente de $C_{1-4}\text{alquilo}$, $C_{1-4}\text{alcanoilo}$, $C_{1-4}\text{alquilsulfonilo}$, $C_{1-4}\text{alcoxicarbonilo}$, carbamoilo, $N-(C_{1-4}\text{alquil})\text{carbamoilo}$, $NN-(C_{1-4}\text{alquil})\text{carbamoilo}$, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R^f , R^h y R^k independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^l ; y

R^c , R^e , R^l y R^j 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, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo; o su sal de aceptación farmacéutica o su 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, " $C_{1-6}\text{alquilo}$ " incluye $C_{1-4}\text{alquilo}$, $C_{1-3}\text{alquilo}$, 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 "fenil $C_{1-6}\text{alquilo}$ " incluye fenil $C_{1-4}\text{alquilo}$, 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

232

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 tetrahidrofuran-2-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, furan-2-ilo, oxazolilo, morfolino, piperidinilo, tiazolilo, pirazinilo, isoxazolilo, tetrahidropirano, piridilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, ftalimido.

Un "grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros" es un anillo monocíclico saturado que contiene 4-7 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 $-C(O)-$ y un átomo de azufre puede oxidarse opcionalmente para formar los S-óxidos. Ejemplos y valores apropiados del término "grupo heterocíclico" son morfolino, piperidilo,

16233

1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,2-oxatiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, homopiperazinilo y tetrahidropiranilo.

Un ejemplo de " $C_{1-6}a1$ canoiloxi" es acetoxi. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxicarbonilo" incluyen C_{1-4} alcoxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-y *t*-butoxicarbonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxi" incluyen C_{1-4} alcoxi, C_{1-3} alcoxi, metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilamino" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_a" en donde a es 0 a 2" incluyen C_{1-4} alquilsulfonilo, metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_r" en donde r es 1 a 2" incluyen metilsulfino, etilsulfino, mesilo and etilsulfonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilo" incluyen C_{1-4} alcanoilo, propionilo y acetilo.

Ejemplos de " N - C_{1-6} alquilamino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de " N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino" incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de " C_{2-6} alquenilo" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de " C_{2-6} alquinilo" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo" son *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo" son *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo" son N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de " N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo" son *N,N*-(C_{1-4} alquil)₂carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de " C_{3-8} cicloalquilo" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo" incluyen piridilmetilo, 3-morfolinopropilo y 2-pirimid-2-iletilo. Ejemplos de " C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo" son ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclopropilpropilo y ciclohexiletilo.

Una sal apropiada de aceptación farmacéutica de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal apropiada de aceptación farmacéutica de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida 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 o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión de aceptación fisiológica, por ejemplo una

sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietyl)amina.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxil es, por ejemplo, un éster de aceptación farmacéutica que se hidroliza en el organismo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Ésteres apropiados de aceptación farmacéutica para carboxi incluyen ésteres C₁₋₆alcoximetílicos por ejemplo metoximetilo, ésteres C₁₋₆alcanoiloximetílicos por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidílicos, ésteres C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquílicos por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietílicos; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílicos; y ésteres C₁₋₆alcoxycarboniloxietílicos por ejemplo 1-metoxycarboniloxietílicos y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxil incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para producir el grupo hidroxil original. Ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxil y 2,2-dimetilpropioniloxil-metoxil. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxil incluyen alcanoil, benzoil, fenilacetil y benzoil sustituido y fenilacetil, alcoxycarbonil (para producir ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoil y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoil (para producir carbamatos), dialquilaminoacetil y carboxiacetil. Ejemplos de sustituyentes en benzoil incluyen morfolinil y piperazinil enlazados a partir de un átomo de nitrógeno en anillo mediante un grupo metileno a la posición 3- ó 4- del anillo benzoil.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E- y Z-), y tiene que entenderse que la invención comprende todos aquellos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora de CDK.

La invención se refiere a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de CDK. En particular, el lector con habilidades apreciará que cuando R⁴ es hidrógeno, el anillo imidazol como el descrito en fórmula (I) puede tautomerizarse.

Hay que entender igualmente que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como en no solvatadas tales como, por

235
78

ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca todas aquellas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de CDK.

Valores preferidos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , p y q son los siguientes. Dichos valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

Preferiblemente R^1 es halo, amino, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi.

Más preferiblemente R^1 es halo, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi.

Particularmente R^1 es cloro, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi.

Más Particularmente R^1 es cloro.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R^1 es halo, amino, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^1 es cloro, amino, metilo o metoxi.

Preferiblemente p es 0-2; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes.

Más preferiblemente p es 0 ó 1.

En un aspecto de la invención, preferiblemente p es 0.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente p es 1.

Preferiblemente cuando p es 1, R^1 es meta o para al -NH- de la anilina de fórmula (I).

Más preferiblemente cuando p es 1, R^1 es meta al -NH- de la anilina de fórmula (I).

Preferiblemente R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ; en donde

R^a se selecciona de C_{1-6} alquilo, 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 R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ;

R^b es $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-SO_2N(R^m)-$ o $-N(R^m)SO_2-$; en donde R^m es hidrógeno;

R^g se selecciona de halo, hidroxilo, amino; carbamoilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi; y

R^j se selecciona de halo o hidroxilo.

Más preferiblemente R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ; en donde

R^a se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ,

49236

R^b es $-N(R^m)SO_2-$; en donde R^m es hidrógeno;

R^g se selecciona de halo, hidroxilo, carbamoilo o C_{1-6} alcoxi; y

R^j se selecciona de hidroxilo.

Particularmente R_2 es sulfamoilo, *N*-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]sulfamoilo, *N*-(3-metoxipropil)sulfamoilo, *N*-(4-fluorobencil)sulfamoilo, *N*-(ciclopropilmetil)sulfamoilo, *N*-propilsulfamoilo, *N*-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoilo, *N*-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, *N*-(furan-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxietil)sulfamoilo o *N*-(carbamoilmetil)sulfamoilo.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R_2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ; en donde

R^a se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ;

R^b es $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ o $-N(R^m)SO_2-$; en donde R^m es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

R^g se selecciona de halo, hidroxilo, amino, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alquil $S(O)_a$ en donde a es 2, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquil- R^o - o (grupo heterocíclico)- R^o -; en donde R_g puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ;

R^o es $-O-$; y

R^j se selecciona de halo, hidroxilo, metilo o metoxi.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ; en donde

R^a se selecciona de metilo, etilo, propilo, *t*-butilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, alilo, 2-propinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo u oxazolilo; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ;

R^b es $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_2-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ o $-N(R^m)SO_2-$; en donde R^m es hidrógeno o metilo;

R^g se selecciona de fluoro, hidroxilo, amino, ciano, carbamoilo, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etoxietoxi, etoxietoxietoxi, *N,N*-dimetilamino, mesilo, ciclopropilo, fenilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxopirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, morfolino, piperidinilo, furano, tiazolilo, pirazinilo, isoxazolilo, tetrahidropirano, piridilo, benciloxi, isoxazoliloxi, isotiazoliloxi, 1,2,5-tiadiazoliloxi; en donde R^g puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ; y

R^j se selecciona de fluoro, hidroxilo, metilo o metoxi.

En otro aspecto de la invención, Particularmente R² es sulfamoilo, *N*-(*t*-butoxicarbonil)sulfamoilo, *N*-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(ciclopropilmetil)sulfamoilo, *N*-(fur-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(cianometil)sulfamoilo, *N*-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(carbamoilmetil)sulfamoilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-(4-fluorobencil)sulfamoilo, *N*-(piridin-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(piridin-3-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(4-metiltiazol-2-il)sulfamoilo, *N*-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(tetrahidropiran-2-ilmetil)sulfamoilo, *N*-(2-metilpirazin-5-il)sulfamoilo, *N*-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, *N*-(2-hidroxietil)sulfamoilo, *N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, *N*-(2-metoxietil)sulfamoilo, *N*-(2-mesietil)sulfamoilo, *N*-(2-benciloxietil)sulfamoilo, *N*-(2,2-dimetoxietil)sulfamoilo, *N*-[2-(*N,N*-dimetilamino)etil]sulfamoilo, *N*-(2-piperidin-1-iletal)sulfamoilo, *N*-[2-(metoximetoxi)etil]sulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*-[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfamoilo, *N*-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil} sulfamoilo, *N*-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etil)sulfamoilo, *N*-(2-piridin-2-iletal)sulfamoilo, *N*-(2-piridin-4-iletal)sulfamoilo, *N*-(2-isoxazol-3-iloxietil)sulfamoilo, *N*-(2-isotiazol-3-iloxietil)sulfamoilo, *N*-(2-1,2,5-tiadiazol-3-iloxietil)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(2-metoxietil)sulfamoilo, *N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]sulfamoilo, *N*-(3-metoxipropil)sulfamoilo, *N*-propilsulfamoilo, *N*-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]sulfamoilo, *N*-(3,3,3-trifluoropropil)sulfamoilo, *N*-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-etoxipropil)sulfamoilo, *N*-(2-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropoxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropoxi-2-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isoxazol-3-iloxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isotiazol-3-iloxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-1,2,5-tiadiazol-3-iloxipropil)sulfamoilo, *N*-(1,1-dimetilpropil)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-butilsulfamoilo, *N*-*t*-butilsulfamoilo, *N*-(2-hidroxibutil)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-*t*-butilsulfamoilo, *N*-pentilsulfamoilo, *N*-(5-hidroxipentil)sulfamoilo, *N*-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoilo, *N*-(ciclopropil)sulfamoilo, *N*-(ciclobutil)sulfamoilo, *N*-(3-trifluorometilfenil)sulfamoilo, *N*-alilsulfamoilo, *N*-(2-propinil)sulfamoilo, *N*-metilcarbamoilo, acetamido, mesilamino o mesilo.

En otro aspecto de la invención, más particularmente R² es *N*-(ciclopropilmetil)sulfamoilo, *N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, *N*-(2-metoxietil)sulfamoilo, *N*-(3-metoxipropil)sulfamoilo, *N*-(ciclopropil)sulfamoilo o *N*-(ciclobutil)sulfamoilo.

Preferiblemente *q* es 0 ó 1.

2738

En un aspecto de la invención, preferiblemente q es 0.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente q es 1.

Preferiblemente cuando q es 1, R^2 es meta o para al -NH- de la anilina de fórmula (I).

Más preferiblemente cuando q es 1, R^2 es para al -NH- de la anilina de fórmula (I).

Preferiblemente $p + q = 0-3$.

Más preferiblemente $p + q$ es 0-2.

Particularmente $p + q$ es 0 ó 1.

En un aspecto de la invención, preferiblemente $p + q$ es 0.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente $p + q$ es 1.

Preferiblemente R^3 es halo.

Más preferiblemente R^3 es bromo.

En otro aspecto de la invención preferiblemente R^3 es bromo o cloro.

Preferiblemente es 0 ó 1.

En un aspecto de la invención, más preferiblemente n es 0.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente n es 1.

Preferiblemente cuando n es 1, R^3 está en la posición 5- del anillo de pirimidina.

Preferiblemente R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; en donde R^d es como se definió más arriba en el texto.

Más preferiblemente R^4 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ;

R^d se selecciona de amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, amino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilo, grupo heterocíclico, o (grupo heterocíclico)- R^o -; en donde R^d puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ;

R^o es $-C(O)N(R^p)-$; en donde R^p es hidrógeno; y

R^j es halo.

Particularmente R^4 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ;

R^d se selecciona de amino, C_{1-6} alcoxi, fenilo o grupo heterocíclico.

Más particularmente R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, bencilo, 2-ftalimidoetilo, 2-aminoetilo o 2-metoxietilo.

Particularmente preferido R^4 es metilo o etilo.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alqueno; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; en donde

R^d se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, amino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilo o grupo heterocíclico.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o 3-butenilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; en donde

R^d se selecciona de fluoro, amino, metoxi, acetamido, mesilamino, fenilo o ftalimido.

En otro aspecto de la invención, particularmente R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 3-butenilo, bencilo, 2-ftalimidoetilo, 2-aminoetilo, 2-metoxi etilo, 2-acetamidoetilo, 2-mesilaminoetilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

En otro aspecto de la invención, más particularmente R^4 es metilo, etilo o isopropilo.

Preferiblemente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo.

Más preferiblemente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo.

Particularmente R^5 se selecciona de hidrógeno o metilo y R^6 es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención, preferiblemente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^e ; en donde

R^e se selecciona de halo o metoxi.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^e ; en donde

R^e se selecciona de fluoro o metoxi.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo o metoximetilo.

En otro aspecto de la invención, más preferiblemente R^5 es metilo o isopropilo y R^6 es hidrógeno.

23240

Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describió más arriba) en donde:

R^1 es cloro; p es 0 ó 1;

R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ;

R^a se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g .

R^b es $-N(R^m)SO_2$; en donde R^m es hidrógeno;

R^g se selecciona de halo, hidroxilo, carbamoilo o C_{1-6} alcoxi;

R^j se selecciona de hidroxilo; q es 0 ó 1;

p + q es 0 ó 1; n es 0;

R^4 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ;

R^d se selecciona de amino, C_{1-6} alcoxi, fenilo o grupo heterocíclico; y

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

Por lo tanto, en un aspecto más de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describió más arriba) en donde:

R^1 es cloro;

p es 0 ó 1; y cuando p es 1, R^1 es meta al -NH- de la anilina de fórmula (I);

R^2 es sulfamoilo, N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)sulfamoilo, N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]sulfamoilo, N-(3-metoxipropil)sulfamoilo, N-(4-fluorobencil)sulfamoilo, N-(ciclopropilmetil)sulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoilo, N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, N-(furan-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(2-hidroxietil)sulfamoilo o N-(carbamoilmetil)sulfamoilo;

q es 0 ó 1; y cuando q es 1, R^2 es para al -NH- de la anilina de fórmula (I);

p+q es 1;

n es 0;

R^4 es metilo o etilo; y

R^5 se selecciona de hidrógeno o metilo y R^6 es hidrógeno; o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

Por lo tanto en otro aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describió más arriba) en donde:

R^1 es halo, amino, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

24/24

p es 0-2; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;
 R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ; en donde

R^a se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ;

R^b es $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ o $-N(R^m)SO_2-$; en donde R^m es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

R^g se selecciona de halo, hidroxilo, amino, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2$ amino, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 2, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil $C_{1-6}alquil-R^o$ o (grupo heterocíclico)- R^o ; en donde R^g puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^i ;

R^o es $-O-$;

R^i se selecciona de halo, hidroxilo, metilo o metoxi;

q es 0 ó 1;

R^3 es halo;

n es 0 ó 1;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alquenilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; en donde

R^d se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilo o grupo heterocíclico; y

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^e ; en donde

R^e se selecciona de halo o metoxi,
o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

Por lo tanto en otro aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describió más arriba) en donde:

R^1 es cloro, amino, metilo o metoxi;

p es 0-2; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es sulfamoilo, N -(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, (ciclopropilmetil)sulfamoilo, N -(fur-2-ilmetil)sulfamoilo, N -(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)sulfamoilo, N -(cianometil)sulfamoilo, N -(carbamoilmetil)sulfamoilo, N -metilsulfamoilo, N -(4-fluorobencil)sulfamoilo, N -(piridin-2-ilmetil)sulfamoilo, N -(piridin-3-ilmetil)sulfamoilo, N -(4-metiltiazol-2-il)sulfamoilo, N -(3-metilisoxazol-5-ilmetil)sulfamoilo, N -(tetrahidropiran-2-

25242

ilmetil)sulfamoilo, N-(2- metilpirazin-5-il)sulfamoilo, N-[2-(2-
hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, N-(2- hidroxietil)sulfamoilo, N-(2,2,2-
trifluoroetil)sulfamoilo, N-(2-metoxietil)sulfamoilo, N-(2-mesietil)sulfamoilo, N-(2-
benciloxietil)sulfamoilo, N-(2,2-dimetoxietil)sulfamoilo, N-[2-(N,N-
dimetilamino)etil]sulfamoilo, N-(2-piperidin-1-iletal)sulfamoilo, N-[2-
(metoximetoxi)etil]sulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-[2-(2-
metoxietoxi)etil]sulfamoilo, N-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil} sulfamoilo, N-(2-{2-
[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etil)sulfamoilo, N-(2-piridin-2-iletal)sulfamoilo, N-(2-
piridin-4-iletal)sulfamoilo, N-(2- isoxazol-3-iloxietil)sulfamoilo, N-(2-isotiazol-3-
iloxietil)sulfamoilo, N-(2-1,2,5-tiadiazol-3-iloxietil)sulfamoilo, N-metil-N-(2-
metoxietil)sulfamoilo, N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]sulfamoilo, N-(3-
metoxipropil)sulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoilo, N-
(3-morfolinopropil)sulfamoilo, N-[3-(N, N-dimetilamino)propil]sulfamoilo, N-
(3,3,3-trifluoropropil)sulfamoilo, N-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)sulfamoilo, N-(3-
hidroxipropil)sulfamoilo, N-(3-etoxipropil)sulfamoilo, N-(2-
hidroxipropil)sulfamoilo, N-(3-isopropoxipropil)sulfamoilo, N-(3- isopropoxi-2-
hidroxipropil)sulfamoilo, N-(3-isoxazol-3- iloxipropil)sulfamoilo, N-(3-isotiazol-3-
iloxipropil)sulfamoilo, N-(3-1,2,5-tiadiazol-3-iloxipropil)sulfamoilo, N-(1,1-
dimetilpropil)sulfamoilo, N- metil-N-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, N-
butilsulfamoilo, N-*t*-butilsulfamoilo, N-(2-hidroxibutil)sulfamoilo, N-metil-N-*t*-
butilsulfamoilo, N-pentilsulfamoilo, N-(5-hidroxipentil)sulfamoilo, N-(4,5-
dimetiloxazol-2-il)sulfamoilo, N-(ciclopropil)sulfamoilo, N-(ciclobutil)sulfamoilo,
N-(3-trifluorometilfenil)sulfamoilo, N-alilsulfamoilo, N-(2-propinil)sulfamoilo, N-
metilcarbamoilo, acetamido, mesilamino or mesilo;

q es 0 ó 1;

R³ es bromo o cloro;

n es 0 ó 1;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 3-butenilo, bencilo, 2-
ftalimidoetilo, 2-aminoetilo, 2-metoxietilo, 2-acetamidoetilo, 2-mesilaminoetilo o
2,2,2-trifluoroetilo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo,
isopropilo, trifluorometilo o metoximetilo;

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

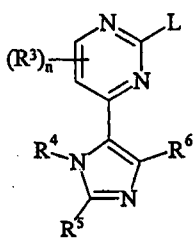
En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención
son uno cualquiera de los Ejemplos o su sal de aceptación farmacéutica o su
éster hidrolizable *in vivo*.

En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son Ejemplos 25, 37, 42, 43, 53, 67, 121, 122, 123 y 136.

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

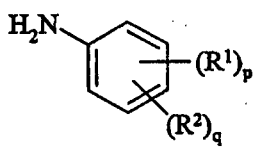
Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, proceso que (en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , p y q son, salvo que se especifique lo contrario, como se define en fórmula (I)) consta de:

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



(II)

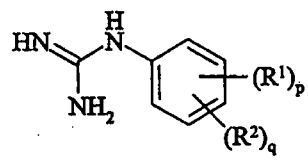
en donde L es un grupo desplazable; con una anilina de fórmula (III):



(III)

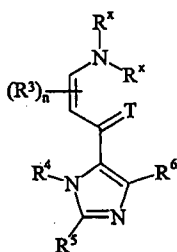
o

Proceso b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

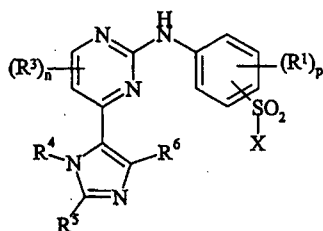
con un compuesto de fórmula (V):



(V)

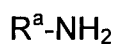
en donde T es O ó S; R^x puede ser el mismo o diferente y se selecciona de C_{1-6} alquilo;

Proceso c) para compuestos de fórmula (I) donde R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b -y R^b es $-NHSO_2-$; hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (VI):



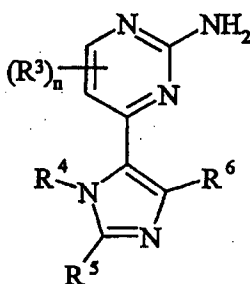
(VI)

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



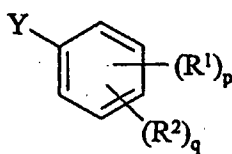
(VII)

Proceso d) para compuestos de fórmula (I); hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (VIII)



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

donde Y es un grupo desplazable;

y, por lo tanto, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) retirar cualesquiera grupo protectores;
- iii) formar una sal de aceptación farmacéutica o un éster hidrolizable *in vivo*.

L es un grupo desplazable, valores apropiados para L son por ejemplo, un grupo halógeno o sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo.

X es un grupo desplazable, valores apropiados para X son por ejemplo un grupo fluoro o cloro grupo. Preferiblemente X es fluoro.

Y es un grupo desplazable, valores apropiados para Y son por ejemplo, un grupo halógeno o sulfonilo, por ejemplo un grupo bromo, yodo o trifluorometanosulfonilo. Preferiblemente Y es yodo.

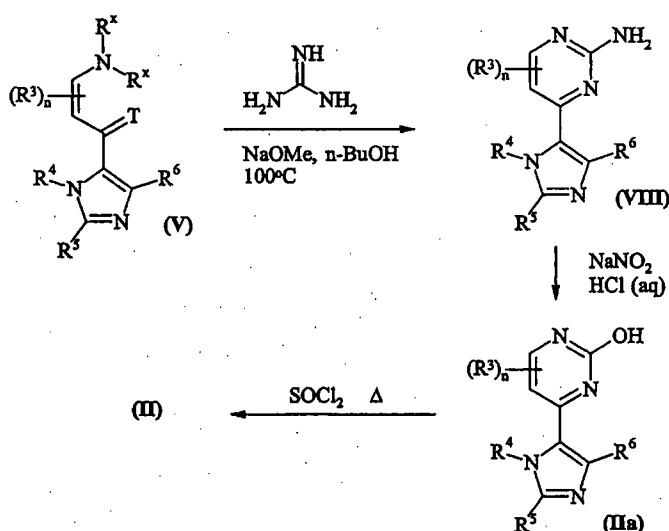
Condiciones específicas de reacción para las reacciones anteriores son las siguientes.

Proceso a) Pirimidinas de fórmula (II) y anilinas de fórmula (III) pueden hacerse reaccionar juntas:

- i) en presencia de un solvente apropiado por 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 apropiado por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido fórmico (o un ácido de Lewis apropiado) y a una temperatura en el rango de 0°C a reflujo, preferiblemente reflujo; o ii) bajo condiciones estándar de Buchwald (por ejemplo, véase *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 apropiado, por ejemplo, un solvente apropiado 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*-butoxido, en presencia de un ligando

o una base orgánica tal como potasio-*t*-butóxido, en presencia de un ligando apropiado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y a una temperatura en el rango de 25 a 80°C.

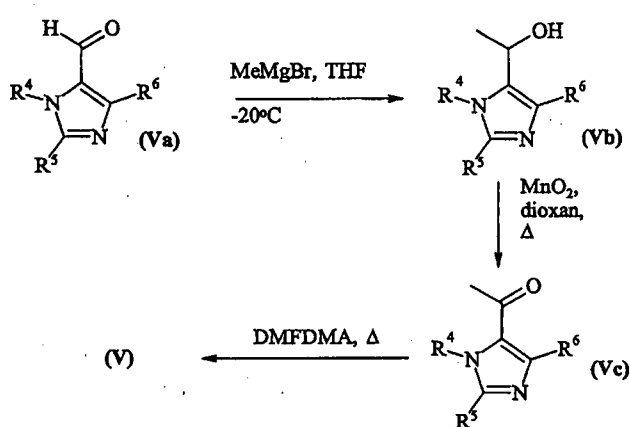
Pirimidinas de la fórmula (II) donde L es cloro pueden prepararse de acuerdo con *Esquema 1*:



Anilinas de fórmula (III) son compuestos obtenibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso b) Compuestos de fórmula (IV) y compuestos de fórmula (V) se hacen reaccionar juntos 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 apropiada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, metóxido de sodio o carbonato de potasio.

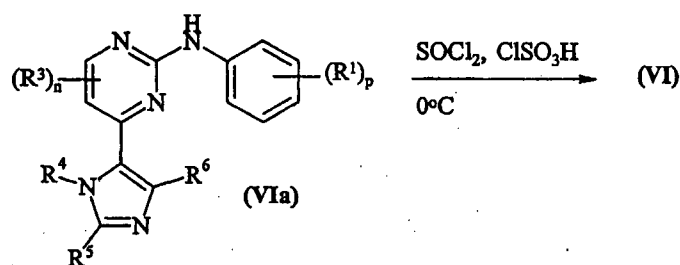
Compuestos de fórmula (V) pueden prepararse de acuerdo con *Esquema 2*:



Compuestos de fórmula (IV) y (Va) son compuestos obtenibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso c) Compuestos de fórmula (VI) y aminas de fórmula (VII) pueden hacerse reaccionar juntos en presencia de un solvente inerte tal como N-metilpirrolidinona o piridina, en presencia de una base por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o en presencia de una base orgánica tal como exceso (VII) y a una temperatura en el rango de 25 a 80°C.

Compuestos de fórmula (VI) (en donde X es cloro) pueden prepararse de acuerdo con Esquema 3:



Esquema 3

Compuestos de fórmula (VIa) pueden prepararse de acuerdo con Proceso a, Proceso b o Proceso d en donde q es 0.

Proceso d) Compuestos de fórmula (VIII) y aminas de fórmula (IX) pueden hacerse reaccionar juntos bajo condiciones estándar de Buchwald como se describe en Proceso a.

La síntesis de compuestos de fórmula (VIII) se describe en Esquema 1.

Compuestos de fórmula (IX) son compuestos obtenibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Amines de fórmula (VI) son compuestos obtenibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Se apreciará que ciertos de los diferentes sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse por reacciones estándar de sustitución aromática o generarse por modificaciones

convencionales de grupo funcional antes o inmediatamente después de los procesos mencionados más arriba y, como tales, se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para tales 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 de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Se apreciará además que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los casos en donde la protección es necesaria o deseable y los métodos de protección son conocidos por aquellas personas con habilidades en el arte. Grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar (como ilustración véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Por consiguiente, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo, o alcóxicarbonilo o un

grupo aroilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada 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, mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio en carbono, o mediante tratamiento con ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede retirarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo, 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 bencilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores protectores de grupo variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio en carbono.

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

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte química.

Tal como se manifestó más arriba en el texto los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad de anti-proliferación celular tal como actividad anti-cáncer que se cree que proviene de la actividad inhibidora de

CDK del compuesto. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, usando el procedimiento que se expone más adelante:-

Ensayo

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:-

HEPES es *N*-[2-hidroxietil]piperazina-*N'*-[ácido 2-etanosulfónico]

DTT es ditioneitol

PMSF es fluoruro de fenilmetilsulfonilo

Los compuestos se probaron en un ensayo de quinasa *in vitro* en formato de 96 pozos usando Ensayo de Proximidad por Centelleo (SPA-obtenido de Amersham) para medir la incorporación de [γ -33-P]-Adenosina Trifosfato en un sustrato de análisis (proteína GST-Retinoblastoma; GST- Rb). En cada pozo se puso el compuesto a analizarse (diluido en DMSO y agua para corregir concentraciones) y en pozos de control roscovitina como un control inhibidor o DMSO como control positivo.

Aproximadamente 0.2 μ l de enzima parcialmente purificada de CDK2/Ciclina E (cantidad en función de la actividad enzimática) diluida en 25 μ l de tampón de incubación se agregaron a cada pozo, seguidamente 20 μ l de mezcla GST-Rb/ATP/ATP33 (que contenía 0.5 μ g GST-Rb y 0.2 μ M ATP y 0.14 μ Ci [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 agregaron luego 150 μ L de solución de bloqueo que contenía (0.8mg/pozo de Proteína A-PVT microesfera SPA (Amersham)), 20pM/pozo de Anti-Glutatión Transferasa, IgG de conejo (obtenida de Sondas Moleculares), 61mM EDTA y 50Mm HEPES pH 7.5 que contenían 0.05% de azida de sodio.

Las placas se sellaron con selladores de placa Topseal-S, luego se hicieron rotar durante dos horas 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 las mezclas de enzima y sustrato contenía 50mM HEPES pH 7.5, 10mM $MnCl_2$, 1mMDTT, 100 μ M vanadato de sodio, 100 μ M NaF, 10mM glicerofosfato de sodio, BSA (1mg/ml final).

Sustrato de Prueba

3251

En este ensayo sólo se usó parte de la proteína retinoblastoma (Science 1987 Mar 13;235(4794):1394-1399; Lee W.H., Bookstein R., Hong F., Young L.J., Shew J.Y., Lee E.Y.), fusionada a un marcador GST. Se efectuó PCR de gen de retinoblastoma codificador de aminoácidos 379-928 (obtenidos de plásmido de retinoblastoma ATCC pLRbRNL), y la secuencia se clonó en el factor de fusión pGEx 2T (Smith D.B. and Johnson, K.S. Gene 67, 31 (1988); que contenía un promotor tac de expresión inducible, gen interno lac I^q para uso en cualquier anfitrión E.Coli, y una región codificadora para escisión de trombina – obtenida de Pharmacia Biotech) que se empleó para amplificar aminoácidos 792-928. Esta secuencia se clonó nuevamente en pGEx 2T.

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

Pasta E.coli se re-suspendió en 10ml/g de tampón NETN (50mM Tris pH 7.5, 120mM NaCl, 1mM EDTA, 0.5% v/v NP-40, 1mM PMSF, 1ug/ml leupeptin, 1ug/ml aprotinina y 1ug/ml pepstatina) y se sonicó durante 2 x 45 segundos por 100 ml de homogenado. Luego de la centrifugación, el sobrenadante se cargó en 10 ml columna de glutatión sefarosa (Pharmacia Biotech, Herts, UK), y se lavó con tampón NETN. Luego de lavar con tampón de quinasa (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM PMSF, 1ug/ml leupeptina, 1ug/ml aprotinina y 1ug/ml pepstatina), la proteína se eluyó con 50mM de glutatión reducido en tampón de quinasa. Se agruparon fracciones que contenían GST-Rb(792-927) y se dializaron durante la noche contra tampón de quinasa. El producto final se analizó mediante Sodium Dodeca Sulfate [Dodecil Sulfato de Sodio] (SDS) PAGE (gel de poliacrilamida) usando 8-16% geles de Tris-Glicina (Novex, San Diego, USA).

CDK2 y Ciclina E

Las pautas de lectura abierta de CDK2 y Ciclina E se aislaron mediante PCR de transcriptasa reversa empleando célula HeLa y mRNA de célula T activada como un molde y se clonó en el vector de expresión del insecto pVL1393 (obtenido de Invitrogen 1995 número de catálogo: V1392-20). CDK2 y ciclina E se expresaron entonces dualmente [usando una técnica estándar de co-infección de virus Baculogold] en el sistema de células SF21 del insecto (células de Spodoptera Frugiperda derivadas del tejido ovárico del gusano cogollero – obtenible comercialmente).

Ejemplo de Producción de Ciclina E/CDK2

El siguiente Ejemplo ofrece detalles acerca de la producción de Ciclina E/CDK2 en células SF21 (en TC100 + 10% FBS (TCS) + 0.2% Pluronic) que tiene una MOI [multiplicidad de infección] 3 de infección dual para cada virus de Ciclina E & CDK2.

Células SF21 cultivadas en un cultivo con botellas giratorias con 2.33×10^6 células/ml se usaron para inocular botellas giratorias de 10 x 500ml con 0.2×10^6 células/ml. Las botellas giratorias se incubaron en un aparejo giratorio a 28°C.

Luego de 3 días (72 horas) se contaron las células, y se encontró que el promedio de 2 botellas era 1.86×10^6 células/ml (99% viable). Los cultivos se infectaron entonces con los virus duales en una MOI 3 para cada virus.

Los virus se mezclaron juntos antes de la adición a los cultivos, y los cultivos se devolvieron al aparejo giratorio a 28°C.

Luego de 2 días (48 horas) de pos-infección se recogieron los 5 Litros de cultivo. El conteo total de células al momento de la cosecha fue de 1.58×10^6 células/ml (99% viable). Las células se hicieron girar a 2500rpm, 30 minutos, 4°C en Heraeus Omnifuge 2.0 RS en lotes de 250 ml. Se desechó el sobrenadante.

Co-purificación Parcial de Cdk2 y Ciclina E

Células Sf21 se re-suspendieron en tampon de lisis (50mM Tris pH 8.2, 10mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 10mM glicerofosfato, 0.1mM ortovanadato de sodio, 0.1mM NaF, 1mM PMSF, 1ug/ml leupeptina y 1ug/ml aprotinina) y se homogeneizaron durante 2 minuto en un homogeneizador Dounce. Luego de la centrifugación, el sobrenadante se cargó en una columna de intercambio de aniones Poros HQ/M 1.4/100 (PE Biosystems, Hertford, UK). Cdk2 y Ciclina E se co-eluyeron al comienzo de una gradiente 0-1M NaCl (relaizada en tampón de lisis menos inhibidores de proteasa) sobre 20 volúmenes de columna. La co-elución se verificó mediante transferencia **western blot** usando anticuerpos anti-Cdk2 y anti- Ciclina E (Santa Cruz Biotechnology, California, US).

Por analogía, pueden estructurarse ensayos diseñados para evaluar la inhibición de CDK4 y CDK6. CDK2 (Acceso No. X62071 EMBL) puede usarse junto con Ciclina A o Ciclina E (véase Acceso No. M73812 EMBL), y detalles adicionales para dichos ensayos se encuentran incluidos la Publicación Internacional PCT (Tratado de Cooperación en Materia de Patentes) No. WO99/21845, cuyas secciones Evaluación Bioquímica & Biológica relevantes se incorporan aquí por 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) pueden demostrarse en concentraciones IC_{50} o dosis en el rango 250 μ l a 1nM.

Cuando se prueba en el ensayo ya mencionado in-vitro la actividad inhibidora de CDK2 de Ejemplo 14 se midió como $IC_{50} = 0.146\mu$ M.

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

La inhibición del crecimiento celular puede medirse tiñendo las células con sulforhodamina B (SRB), un tinte fluorescente que tiñe proteínas y, en consecuencia, da un estimativo de la cantidad de proteína (es decir, células) en un pozo (véase Boyd, M.R. (1989) Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen. *Prin. Prac Oncol* 10:1-12). Por lo tanto, se suministran los siguientes detalles de medición de inhibición de crecimiento celular:-

Las células se pusieron en placas en un medio apropiado en un volumen de 100 μ l en placas de 96 pozos; el medio era Dulbecco's Modified Eagle media para MCF-7, SK-UT-1B y SK-UT-1. Las células se dejaron unir durante la noche, luego se agregaron compuestos inhibidores en varias concentraciones en una concentración máxima de 1 % DMSO (v/v). Se analizó una placa de control para dar un valor de las células antes de la dosificación. Las células se incubaron a 37°C, (5% CO_2) durante tres días.

Al término 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 en agua de grifo. Luego del secado, se agregaron 100 μ l de tinte SRB (0.4% SRB en 1 % ácido acético) durante 30 minutos a 37°C. Se retiró el exceso de SRB y las placas se lavaron en 1 % ácido acético. La SRB enlazada a proteína se solubilizó en 10mM Tris pH 7.5 y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las ODs se leyeron a 540nm, y se determinó la concentración del inhibidor que causaba una inhibición del 50% del crecimiento de un gráfico semilogarítmico de la concentración del inhibidor versus absorción. La concentración de compuesto que redujo la densidad óptica por debajo de la obtenida cuando las células se pusieron en placas al comienzo del experimento arrojó el valor de toxicidad.

Valores típicos IC_{50} para compuestos de la invención cuando se analizan en el ensayo SRB se encuentran en el rango de 1mM a 1nM.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un derivado de pirimidina de la fórmula (I), o u su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *en vivo*, como se definió más arriba en el texto 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 solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio.

En general las composiciones mencionadas pueden prepararse en una manera convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria en el rango de 5-5000 mg por m^2 de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y ésta proporciona normalmente una dosis de efecto terapéutico. 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. No obstante, la dosis diaria se variará necesariamente en función del anfitrión tratado, la vía particular de administración, y la gravedad de la afección que se está tratando. En consecuencia, la dosificación optima puede determinarse por el médico que está tratando a cualquier paciente particular.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, como se definió más arriba en el texto, para uso en un método de tratamiento del organismo humano o animal por terapia.

Hemos hallado que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, son inhibidores efectivos del ciclo celular (agentes de anti-proliferación celular), propiedad que se cree proceder de sus propiedades inhibidoras de CDK. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas sólo o en parte por enzimas CDK, es decir, los compuestos puede usarse para producir un

efecto inhibidor de CDK en un animal de sangre caliente necesitado de dicho tratamiento. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención provén un método para tratar la proliferación de células malignas caracterizadas por la inhibición de enzimas de 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 dicho compuesto de la invención posea un amplio rango de propiedades anti-cáncer puesto que las CDKs han estado implicadas en numerosos cánceres humanos comunes tales como leucemia y cáncer de mama, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, páncreas y ovarios. Por consiguiente, se espera que un compuesto de la invención poseerá actividad anti-cáncer contra estos cánceres. Se espera 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 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 su éster hidrolizable *in vivo*, inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que se asocian con CDKs, especialmente aquellos tumores que dependen significativamente de CDKs por su crecimiento y difusión, incluyendo por ejemplo, ciertos tumores del colon, mama, próstata, pulmón, vulva y piel.

Se espera además que un compuesto de la presente invención poseerá actividad contra otras enfermedades de proliferación celular en un rango amplio 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 óseas y oculares con proliferación de vasos retinales.

Por consiguiente, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, como se definió más arriba en el texto para uso como medicamento; y el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, como se definió más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para empleo en la

37255

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 evitando la entrada en o progresión a través de la fase S mediante inhibición de CDK2, CDK4 y/o CDK6, especialmente CDK2. } 971

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, como se definió más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para empleo 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 autoinmune, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas 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 provee 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 inmediatamente más arriba. Particularmente, un efecto inhibidor se produce evitando la entrada en o la progresión a través de la fase S mediante inhibición de CDK2, CDK4 y/o CDK6, especialmente CDK2.

De acuerdo con una característica más de este aspecto de la invención se provee 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 su éster hidrolizable *in vivo* como se definió más arriba en el texto. Particularmente, un efecto inhibidor se produce evitando la entrada en o la progresión a través de la fase S mediante inhibición de CDK2, CDK4 y/o CDK6, especialmente CDK2.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar 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 óseas 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 su éster hidrolizable *in vivo* como se definió más arriba en el texto.

Particularmente se provee 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 su éster hidrolizable *in vivo* como se definió más arriba en el texto.

En un aspecto adicional de la invención se provee 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 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 provee 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 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 óseas y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales, en un animal de sangre caliente como el hombre.

En un aspecto más de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su 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.

41257

Igualmente, evitar que las células ingresen en la síntesis de ADN mediante inhibición de actividades que desencadenan la fase S esencial, tal como iniciación de CDK2, puede ser útil en proteger células normales del cuerpo de la toxicidad de agentes farmacéuticos específica del ciclo. La inhibición de CDK2 ó 4 evitará la progresión en el ciclo celular en células normales que podrían limitar la toxicidad de agentes farmacéuticos específica del ciclo que actúan en la fase S, G2 o mitosis. Dicha protección podría resultar en la prevención de pérdida del cabello normalmente asociada con estos agentes.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) como se definió más arriba o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo* para uso como un agente protector celular.

Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) como se definió arriba o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo* para uso en la prevención de la caída del cabello derivada del tratamiento de condiciones malignas con agentes farmacéuticos.

Ejemplos de agentes farmacéuticos para tratar condiciones malignas conocidos por causar pérdida del cabello incluyen agentes alquilantes tales como ifosfamida y ciclofosfamida; antimetabolitos tales como metotrexate, 5-fluorouracil, gemcitabina y citarabina; alcaloides vinca y análogos tales como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; inhibidores de topoisomerasa I tal como irinotecán y topotecán; antibióticos citotóxicos tales como 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 su éster hidrolizable *in vivo*, pueden administrarse en asociación con uno o más de los agentes farmacéuticos mencionados. En este caso 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 consiguiente, en una característica adicional de la invención, se provee un método de prevenir la pérdida del 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

4258

una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

En una característica adicional de la invención, se provee un método de prevenir la pérdida del 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 su éster hidrolizable *in vivo* en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de dicho agente farmacéutico.

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

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, y un agente farmacéutico para tratar condiciones malignas que se conocen por causar la pérdida del cabello.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un estuche que comprende:

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

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

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un tratamiento en combinación para la prevención de la pérdida del cabello que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*,

opcionalmente juntos con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad efectiva de un agente farmacéutico para el tratamiento de condiciones malignas a un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

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

La actividad inhibidora de CDK definida más arriba en el texto puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, además de un compuesto de la invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, consecutivo 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 pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutica:

- (i) otros agentes inhibidores del ciclo celular que operan por los mismos mecanismos o diferentes de los definidos más arriba en el texto;
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifén, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas LHRH y antagonistas (por ejemplo, acetato de goserelin, luprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasteride), agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de función de receptor activador uroquinasa plasminógeno) e inhibidores de función de factor de crecimiento (tales 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 de factor de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa); y

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se emplean en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexate, fluoropirimidinas como 5-fluorouracil, 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, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimicóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan). De acuerdo con este aspecto de la invención se provee 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 ya se definió para el tratamiento conjunto de cáncer.

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

En las demás características ya mencionadas de composición farmacéutica, proceso, método, uso y manufactura de medicamento, se aplican igualmente 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 cuarto o a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25°C;

- (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;
- (xii) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo anterior, las cantidades utilizadas son las relaciones molares equivalentes a las utilizadas en el ejemplo anterior;
- (xvi) se han empleado las siguientes abreviaturas:

THF

tetrahidrofurano;

48262

DMF	N,N-dimetilformamida;
DMFDMA	dimetilformamida dimetilacetal;
EtOAc	acetato de etilo;
MeOH	metanol;
EtOH	etanol;
DCM	diclorometano; y
DMSO	dimetilsulfóxido.

xvii) donde se hace referencia a una columna Isolute SCX-2, esto significa un cartucho de extracción de "intercambio de iones" para absorción de compuestos básicos, es decir, un tubo de polipropileno que contiene un fuerte absorbente de intercambio de cationes a base de ácido bencenosulfónico, usado de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, obtenido de International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ;

xviii) donde se hace referencia a una columna de amina Isolute, esto significa un cartucho de extracción de "intercambio de iones" para adsorción de compuestos ácidos, es decir, un tubo de polipropileno que contiene un aminosilano enlazado covalentemente a una partícula de sílice usado de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes obtenido de International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ;

xix) donde se hace referencia a una columna Chemelut, esto significa un cartucho de extracción para el retiro de agua, es decir, un tubo de polipropileno que contiene tierra de diatomeas usado de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, obtenido de Varian, Harbor City, California, USA.

Ejemplo 1

2-(3-Cloroanilino)-4-(2-metilimidazol-5-il)pirimidina

Hidruro de sodio (45mg de una una suspensión al 60% en aceite mineral, 1.12 mmol) se agregó a una suspensión agitada de 5-(3-dimetilaminoprop- 2-en-1-ol)-2-metilimidazol (100 mg, 0.56 mmol) y 3-clorofenilguanidina (95 mg, 0.56 mmol) 1-butanol seco (4.0 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos luego se calentó a 126°C durante 26 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se suspendió en agua (20ml) y se agregó ácido acético (67µl) y la solución se extrajo con DCM (3x20ml). Los extractos

se combinaron, se secaron (NaSO_4) y el solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con DCM / MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 92:8) para producir el compuesto del título 33mg, (21 %) como un sólido. NMR: 2.35 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.62 (s, 1H), 12.15 (s, 1H); m/z: 286.

Ejemplo 2

2-(3-Cloroanilino)-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1,2-dimetilimidazol (Método 1; 111 mg, 0.58 mmol) y 3-clorofenilguanidina (97 mg, 0.58 mmol) se trataron como se describe en Ejemplo 1 para producir el compuesto del título 51 mg, (29%) como un sólido. NMR: 2.40 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.68 (s, 1H); m/z: 300.

Ejemplo 3

2-Anilino-4-(2-metilimidazol-5-il)pirimidina

Hidruro de sodio (167 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral, 4.18 mmol) se agregó a una suspensión agitada de 5-(3-dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-2-metilimidazol (250 mg, 1.39 mmol) y se suspendió hidrógeno carbonato de fenilguanidina (275 mg, 1.39 mmol) en 1-butanol seco (10ml) bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó y calentó bajo nitrógeno a 126°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se agregaron más hidrógeno carbonato de fenilguanidina (275 mg, 1.39 mmol) e hidruro de sodio (111 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral, 2.78 mmol) y la mezcla se agitó y calentó a 126°C durante 20 horas más. La mezcla de reacción se desarrolló como se describe en Ejemplo 1 para producir el compuesto del título 159 mg, (46%) como un sólido. NMR: 2.33 (s, 3H), 6.92 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.36 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), 12.12 (s, 1H); m/z: 252.

Ejemplo 4

4-(2-Metilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoylanilino)pirimidina

Cloruro de tionilo (2.0 ml) se agregó a 2-anilino-4-(2-metilimidazol-5-il)pirimidina (Ejemplo 3; 98 mg, 0.39 mmol) enfriada a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó ácido clorosulfónico (104 μl , 1.56 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30

264

minutos. Se retiró el cloruro de tionilo en exceso mediante evaporación y el residuo se trató con una mezcla de THF (4.0 ml) y solución de amoníaco acuoso concentrado (1.0 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se trituro con agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua destilada y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título 62 mg, (48%). NMR: 2.33 (s, 3H), 7.10 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.83 (s, 1H); m/z: 331.

Ejemplo 5

2-Anilino-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina

5-(3-Dimetilaminoprop-2-enol)-1,2-dimetilimidazol (Método 1; 314 mg, 1.62 mmol) y hidrógeno carbonato de fenilguanidina (321 mg, 1.62 mmol) se trataron como se describe en Ejemplo 1 para producir el compuesto del título 113 mg, (26%) como un sólido. NMR: 2.37 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.43 (s, 1H); m/z: 266.

Ejemplo 6

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoylanilino)pirimidina

Cloruro de tionilo (2.0 ml) se agregó a 2-anilino-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina (Ejemplo 5; 94 mg, 0.36 mmol) enfriada a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó ácido clorosulfónico (94 µl, 1.56 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se dejó calentar a y se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y luego se calentó a 90°C durante una hora. Se retiró el cloruro de tionilo en exceso mediante evaporación y el residuo se mezcló azeotrópicamente con tolueno. El cloruro de sulfonilo crudo resultante se trató con una mezcla de THF (4.0 ml), agua (2.0 ml), y solución de amoníaco acuoso concentrado (1.0 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se trituro con agua (5ml), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua destilada y se secó bajo vacío. El producto crudo se suspendió luego y se agitó en DCM (10 ml) que contenía unas cuantas gotas de MeOH. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con DCM y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título 67 mg, (54%). NMR: 2.38 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.13 (s,

45265

2H), 7.20 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); m/z: 345.

Ejemplo 7

4-(1-Bencil-2-metilimidazol-5-il)2-(3-cloroanilino)pirimidina

Metóxido de sodio (36.8 mg, 0.68 mmol) se agregó a una suspensión agitada de 1-bencil-5-(3-dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-2-metilimidazol (Método 5; 153 mg, 0.57 mmol) y 3-clorofenilguanidina (106 mg, 0.62 mmol) en 1-butanol seco (1.0 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se dejó enfriar. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se porcionó entre EtOAc y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó y el solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con DCM y solución 7M de amoníaco metanólico (97:3) para producir el compuesto del título 73 mg, (34%). NMR: 2.35 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.84-7.00 (m, 5H), 7.07 (t, 1H), 7.15-7.30 (m, 4H), 7.56-7.65 (m, 2H), 8.29 (d, 1H); m/z 374.

Ejemplo 8

Clorhidrato de 2-(3-cloroanilino)-4-[1-(2-metoxietil)imidazol-5-il]pirimidina

Anhídrido trifluorometilsulfónico (0.16 ml, 0.93 mmol) se agregó a una solución de 2-metoxietanol (73.1 ml, 0.88 mmol) y diisopropiletilamina (0.20 ml, 1.17 mmol) en DCM (1 ml) a -20°C y la solución se agitó durante 30 minutos. Esta mezcla se agregó luego a una solución de 2-(3-cloroanilino)-4-(1-trifenilmetilimidazol-4-il)pirimidina (Método 2; 300 mg, 0.58 mmol) en DCM (5 ml) a -20°C y la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo entre EtOAc y solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, eluyendo con DCM y solución 7M de amoníaco metanólico (99.5:0.5 aumentando en polaridad a 96:4). El producto purificado se disolvió en éter y se trató con cloruro de hidrógeno etérico. El precipitado se recogió mediante filtración se lavó con éter y se secó para producir el compuesto del título 132 mg, (69%). NMR: 3.17 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 4.96 (t, 2H), 5.86 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.28-7.44 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.0 (s, 1H); m/z: 330.

Ejemplo 9

2-(3-Cloroanilino)-4-(imidazol-5-il)pirimidina

Una mezcla de 2-(3-cloroanilino)-4-(1-trifenilmetilimidazol-4-il)pirimidina (Método 2; 256 mg, 0.5 mmol) en MeOH (3 ml) y ácido clorhídrico 2M (1 ml) se agitó durante 15 minutos. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se porcionó entre EtOAc y solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó y el solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con DCM y solución 7M de amoníaco metanólico (99.5:0.5 aumentando en polaridad a 93:7) para producir el compuesto del título 102 mg, (75%) como un sólido. NMR: 6.95 (dd, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.68 (s, 1H), 12.48 (br s, 1H); m/z: 270.

Ejemplo 10

2-(3-Cloroanilino)-4[1-(2-ftalimidoetil)imidazol-5-il]pirimidina

2-Ftalimidoetil triflato (660 mg, 2.04 mmol) se agregó a una solución de la 2-(3-cloroanilino)-4-(1-trifenilmetilimidazol-4-il)pirimidina (Método 2; 1.00 g, 1.95 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. El solvente se retiró mediante evaporación y MeOH (6ml) y se agregó ácido clorhídrico 2M (1.5 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 5 minutos, los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se porcionó entre EtOAc y solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y EtOAc y se secó para producir el compuesto del título 350 mg, (40%) como un sólido. NMR: 3.81-3.96 (m, 2H), 4.77- 4.92 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.63-7.80 (m, 6H), 7.92 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.50 (s, 1H); m/z: 443.

Ejemplo 11-12

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un Método análogo al descrito en Ejemplo 10 usando los materiales iniciales apropiados¹, pero en el desarrollo la capa orgánica se separó, se secó, el solvente se retiró mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con DCM y solución 7M de amoníaco metanólico (99.93 :7).

267
5x

Ej.	Compuesto	NMR	m/z
11	2-(3-Cloroanilino)-4-(1-etilimidazol-5-il)pirimidina	1.26 (t, 3H), 4.56 (q, 2H, 7.00 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.62 (s, 1H)	300
12	2-(3-Cloroanilino)-4-(1-metilimidazol-5-il)pirimidina	4.03 (s, 3H), 6.95-7.10 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 3H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.38 (d, 1H)	286

¹En el caso de Ejemplo 12, el material inicial triflato usado fue trimetilsililmetil triflato

Ejemplo 13

4-[1-(2-Aminoetil)imidazol-5-il]-2-(3-cloroanilino)pirimidina

Hidrato de hidrazina (54 ml, 1.73 mmol) se agregó a una suspensión de 2-(3-cloroanilino)-4-[1-(2-ftalimidoetil)imidazol-5-il]pirimidina (Ejemplo 10; 163 mg, 0.37 mmol) en EtOH (5ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con DCM y solución 7M de amoníaco metanólico (90:10) para producir el compuesto del título 69 mg, (59%) como un producto sólido. NMR: 1.41 (brs, 2H), 2.99 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 1H), 8.39 (d, 1H); m/z: 315.

Ejemplo 14

2- Anilino-4-(1-metilimidazol-5-il)pirimidina

Metóxido de sodio (2.63 g, 48.7 mmol) se agregó a una solución de 5-(3-dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1-metilimidazol (Método 4; 2.91 g, 16.2 mmol) y carbonato hidrógeno de fenilguanidina (3.52 g, 17.9 mmol) en 2-propanol (14 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se porcionó entre EtOAc y solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó y el solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con DCM y solución 7M de amoníaco metanólico (97:3) para producir el compuesto del título 2.57 g, (64%) como un sólido. M/z: 252.

Ejemplo 15

4-(1-Metilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoilanilino)pirimidina

Ácido clorosulfónico (0.48 ml, 7.16 mmol) se agregó a una suspensión de 2-anilino-4-(1-metilimidazol-5-il)pirimidina (Ejemplo 14; 449 mg, 1.79 mmol) en cloruro de tionilo (9 ml) enfriada a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se secó bajo alto vacío. Se agregó amoníaco metanólico 7M (30 ml) al residuo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Los volátiles se retiraron mediante evaporación para producir el compuesto del título 360 mg, (61%) como un producto sólido. NMR: 4.04 (s, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.84- 7.91 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.92 (s, 1H); m/z: 331.

Ejemplo 16

2-{4-[N-(3-Metoxipropil)sulfamoil]anilino}-4-(1-metilimidazol-5-il)pirimidina

Ácido clorosulfónico (0.22 ml, 3.18 mmol) se agregó a una suspensión de 2-anilino-4-(1-metilimidazol-5-il)pirimidina (Ejemplo 14; 200 mg, 0.80 mmol) en cloruro de tionilo (4 ml) enfriada 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, luego se calentó a reflujo durante 20 minutos. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo sólido se secó bajo alto vacío. El residuo se suspendió en piridina (3 ml), se enfrió a -20°C y se agregó diisopropil etil amina (0.56 ml, 3.98 mmol) seguida por 3-metoxipropil amina (0.16 ml, 1.60 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se agregó EtOAc (15ml) y la mezcla se lavó con solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (15 ml) y luego salmuera (15 ml). El solvente se retiró mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con DCM y solución 2M de amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 85:15) para producir el compuesto del título 89 mg, (28%) como un producto sólido. NMR: 1.75 (m, 2H), 2.76 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.92 (s, 1H); m/z: 403.

Ejemplos 17-25

Los siguientes compuestos se prepararon por un Método análogo al descrito en Ejemplo 16 usando los intermedios apropiados.

269

Ej.	Compuesto	NMR	m/z
17	4-(1-Metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-propilsulfamoil) anilino]pirimidina	0.77 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.67 (q, 2H), 4.01 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	373
18	2-{4-[N-(2,3-Dihidroxiopropil) sulfamoil]anilino}-4-(1-metilimidazol-5-il) pirimidina	2.53-2.64 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.49 (t, 1H), 4.71 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	405
19	2-(4-{N-[2-(2-Hidroxietoxi) etil]sufamoil}anilino)-4-(1-metilimidazol-5-il) pirimidina	2.88 (q, 2H), 3.24-3.48 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.51 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	
20	2-{4-[N-(2-Furanilmetil sulfamoil)anilino]-4-(1-metilimidazol-5-il)pirimidina	3.97 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.16 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.85-7.94 (m, 3H), 8.48 (d, 1H), 9.91 (s, 1H)	411
21	2-{4-[N-(2-Hidroxietil) sulfamoil]anilino}-4-(1-metilimidazol-5-il) pirimidina	2.77 (q, 2H), 3.55 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.91 (s, 1H)	375
22	2-{4-[N-(Carbamoilmetil) sulfamoil]anilino}-4-(1-metilimidazol-5-il)pirimidina	3.29-3.37 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.06 (br s, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	
23	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-metoxipropil) sulfamoil]anilino}pirimidina	1.75 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.91 (s, 1H)	417
24	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(4-fluorobencil) sulfamoil]anilino}pirimidina	2.37 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.04- 7.12 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88-7.95 (m, 3H), 8.43 (d, 1H), 9.91 (s, 1H)	453
25	2-{4-[N-(Ciclopropilmetil) sulfamoil]anilino}	0.00-0.05 (m, 2H), 0.27-0.33 (m, 2H), 0.7-0.8 (m, 1H), 2.34	399

2270

	-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il) pirimidina	(s, 3H), 2.59 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.86 (s, 1H)	
--	---	---	--

Ejemplo 26

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-{N-[3-(pirrolidin-2-on-1-il)propil] sulfamoil}anilino) pirimidina

Cloruro de hidrógeno etérico (1ml de una solución 1M, 1.0 mmol) se agregó a una solución de 4-{N-[3-(pirrolidin-2-on-1-il)propil]sulfamoil}anilina (Método 13, 300 mg, 1.0 mmol) en MeOH (volumen mínimo). Los volátiles se retiraron mediante evaporación y se agregó cianamida (50 mg, 1.2 mmol) seguida por dimetilacetamida (0.5 ml) al residuo. La mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos. Se agregaron 5-(3-dimetilaminoprop-2-enoil)-1,2-dimetilimidazol (Método 1; 180 mg, 0.93 mmol) y metóxido de sodio (110 mg, 2.0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla se dejó enfriar y se porcionó entre EtOAc y solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con DCM y una solución 7M de amoníaco metanólico (96:4) para producir el compuesto del título 220 mg, (50%). NMR: 1.48-1.58 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3R), 7.19 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.63 (s, 1H) 7.69 (d, 2H), 7.92 (d, 2H) 8.43 (d, 1H), 9.92 (s, 1H); m/z: 470.

Ejemplo 27

El siguiente compuesto se preparó por un Método análogo al descrito en Ejemplo 26 usando los intermedios apropiados.

Ej.	Compuesto	NMR, DMSO-d ₆ , 300MHz @ 303.1k	m/z
27	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-tetrahidrofuranil metil)sulfamoil] anilino} pirimidina	1.45-1.56 (m, 1H), 1.68-1.88 (m, 3H), 2.37 (s, 3R), 2.75 (t, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.63-3.70 - (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	429

271
55

Ejemplo 28

2-Anilino-4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)pirimidina

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1-etil-2-metilimidazol (Método 16; 2.10 g, 10.1 mmol), carbonato hidrógeno de fenilguanidina (2.2 g, 11.1 mmol) metóxido de sodio (1.2 g, 22.2 mmol) se suspendieron en DMA anhidro (15 ml) y la mezcla se calentó a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (50ml). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 50ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y luego con salmuera (2 x 50 ml), se secaron y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se trituroó con éter, se recogió mediante filtración y se secó con aire para producir el compuesto del título (1.48g, 53%) como un sólido rojizo café. NMR 1.17 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.52 (q, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.35 (s, 1H); m/z 280.

Ejemplos 29-33

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un Método análogo a Ejemplo 28.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
29	2-Anilino-4-(1-metil-2- etilimidazol-5-il)pirimidina	1.23 (t, 3H), 2.90 (q, 2H), 3.92 (s, 280 3H), 6.92 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	280	Mét. 20
30	2-Anilino-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-metilimidazol-5-il]pirimidina	2.41 (s, 3H), 5.76 (q, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.29 (t, 3H), 7.60 2(d, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H)	334	Mét. 21
31 ¹	2-Anilino-4-(1,2,4-trimeti1imidazol-5-il)pirimidina	2.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.45 (s, 1H)	279	Mét. 24
32 ²	2-Anilino-4-(1--2-isopropil metilimidazol-5-il)pirimidina	1.44 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 5.72 294 (septuplet, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	294	Mét. 19
33 ³	2-Anilino-4-(1-metil-2-metoximetilimidazol-5-ilpirimidina	3.30 (s, 3H) 3.99 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)	296	Mét. 25

36 272

¹ La reacción se calentó a 150°C durante 18 horas. Se agregó agua, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM/ MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 95 :5).

² Sólido cristalizado de EtOAc.

³ Purificado por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM/ MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 97:3).

Ejemplo 34

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-mesilaminoanilino)pirimidina

Cloruro de metanosulfonilo (0.055 ml, 0.71 mmol) se agregó a una solución de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-(4-aminoanilino)pirimidina (Ejemplo 165; 0.18 g, 0.64 mmol) y piridina (0.052 ml, 0.64 mmol) en DCM (2.0 mL) enfriada a 4°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se porcionó entre solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM / 1M amoníaco metanólico (96:4) para producir el compuesto del título (0.15 g, 65%) como un sólido. NMR: 2.36 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.33 (d, 1H), 9.37 (br s, 1H), 9.42 (s, 1H); m/z: 359.

Ejemplo 35

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoi]anilino}pirimidina

t-Butóxido de sodio (1.04 g, 10.8 mmol) se agregó a una solución desgasificada de 2-amino-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina (Método 26; 567 mg, 3 mmol), *N*-(2-metoxietil)-4-yodobencenosulfonamida (Método 40; 1.54 g, 4.5 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (72 mg, 0.15 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (102 mg, 0.15 mmol) en dioxano (36 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura del cuarto y se agregó MeOH (5 ml) y la mezcla se vertió en una columna Isolute SCX-2, se eluyó primero con MeOH (10 x 30ml) y el producto se eluyó luego con 2% amoníaco metanólico (10 x 30 ml). El solvente se retiró mediante evaporación y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y luego con salmuera (100 ml), se secó y el solvente se retiró mediante evaporación para producir el compuesto del título (1.01 g, 84%) como

3273

una espuma. NMR 2.40 (s, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.86 (s, 3R), 5.00 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.71 (m, 4R), 8.36 (d, 1H); m/z: 403

Ejemplos 36-72

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un Método análogo al Ejemplo 35.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
36	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -t, butoxycarbonilsulfamoil)anilino]pirimidina	1.40 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)	445	Mét. 54, Mét. 26
37	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(2- metoxietil) sulfamoil] anilino} pirimidina .	1.25 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.43 (q,2H), 4.92 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.72 (m, 4H), 8.35 (d, 1H)	417	Mét. 40, Mét. 27
38	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(2,2-dimetil1,3-dioxolan-4-ilmetil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.20 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.83 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.72 (m, 4H), 8.35 (d, 1H)	459	Mét. 42, Mét. 26
39	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(2-benciloxietil)sulfamoil] anilino}pirimidina	2.40 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.90 (s,3R) 4.37 (s, 2H), 4.95 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.73 (m, 4H), 8.33 (d, 1H)	479	Mét. 43, Mét. 26
40	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(2,2-dimetoxietil)sulfamoil] anilino}pirimidina	2.40 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.28 (s, 6H) 3.89 (s, 3H), 4.28 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.76 (m, 4H), 8.32 (d, 1H)	433	Mét. 44, Mét. 26
41	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-(4-{ <i>N</i> -(2-tetrahidrofuril)metil] sulfamoil} anilino)pirimidina	1.24 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 2.43 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.62 (q, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.84, (m, 1H), 4.73 (q, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	441	Mét. 45, Mét. 27
42 ¹	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(3- metoxipropil) sulfamoil] anilino} pirimidina	1.18 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (q, 2H) 3.16 (s, 3H), 3.30(m, 2H), 4.58 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	431	Mét. 46, Mét. 27

5274

43 ²	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(ciclopropilmetil) sulfamoil]anilino} pirimidina	0.01 (q, 2H), 0.40 (q, 2H), 0.81 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 4.42 (q, 2H), 4.56 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.36 (d, 1H)	41 3	Mét. 41, Mét. 27
44	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metilsulfamoil] anilino}pirimidina	2.40 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.45 (t, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (s,1H), 7.70 (m, 4H), 8.38 (d, 1H)	41 7	Mét. 62, Mét. 26
45 ¹	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-{4-[N metoxietil]-N-metil sulfamoil]anilino} pirimidina	1.24 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (s, 3R), 3.16 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.45 (t, 3H), - 4.43 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.70 (m, 4R), 8.38 (d, 1H)	43 1	Mét. 62, Mét. 27
46 ¹	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)2-4-mesilanilino) pirimidina	2.40 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.38 (d, 1H)	34 4	Mét. 65, Mét. 26
47	4-(1,2-Dimetilimidazol-5- il)-2-{4-[N-(3-morfolinopropil)-N-metilsulfamoil]anilino} pirimidina	1.76 (m, 2H), 2.40, (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.10 (t, 3H), 7.71 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (m, 4H), 8.40 (d, 1H)	48 6	Mét. 63
48 ¹	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[3-(N,N-dimetil-amino) propilsulfonil] anilino}pirimidina	1.87 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.33 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.83 (m,4H), 8.41 (d, 1H)	41 5	Mét. 70, Mét. 26
49	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(3,3,3 trifluoropropilsulfonil) anilino]pirimidina	2.48 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.84 (m, 4H), 8.40 (d, 1H)	42 6	Mét. 71, Mét. 26
50	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-butilsulfonil-anilino) pirimidina	0.80 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.96, (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.98 (d,2H), 8.43 (d, 1H), 10.05 (s, 1H)	38 6	Mét. 72, Mét. 26
51 ¹	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(3-metoxipropil sulfonil)anilino] pirimidina	2.02 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.83 (s, 4H), 8.40 (d, 1H)	40 2	Mét. 74, Mét. 26
52 ¹	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-(4-{N-[2-(metoxi-metoxi) etil]sulfamoil}	1.34 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 4.53 (m, 4H), 5.09 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.39 (s, 1H), 7.56	44 7	Mét. 39, Mét. 27

2275

	anilino}pirimidina	(s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.39 (d, 1H)		
53 ¹	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropilsulfamoil) anilino]pirimidina	0.33 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.59 (q, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.86 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	39 9	Mét. 47, Mét. 27
54 ²	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.24 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 4.70 (q, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.40 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 10.11 (s, 1H)	47 0	Mét. 48, Mét. 27
55 ²	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.24 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 4.70 (q, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.20 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 10.09 (s, 1H)	45 4	Mét. 49, Mét. 27
56 ²	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(1,4-dioxan-2-ilmetil) sulfamoil]anilino} pirimidina	1.23 (t, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.70 (m, 6H), 4.70 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 10.09 (brs, 1H)	45 9	Mét. 50, Mét. 27
57	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-propilsulfamoil) anilino]pirimidina	0.78 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 7.33 (t, 1H), 111, 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)	41 9 M- H	Mét. 111, Mét. 51
58	5-Cloro-4-(1,2-dimetil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(ciclopropilmetil) sulfamoil]anilino} pirimidina	0.0 (m, 2H), 0.27 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).	43 1 M- H-	Mét. 111, Mét. 41
59	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-metoxipropil) sulfamoil]anilino} pirimidina	1.57 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.78, (s, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).	44 9 M- H-	Mét. 111, Mét. 46
60	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(t-butil) sulfamoil]anilino} pirimidina	1.07 (s, 9H), 2.4 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).	43 3 M- H-	Mét. 111, Mét. 52
61 ³	4-[1-(2-Metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(2-metoxietil) sulfamoil]anilino} pirimidina	2.40 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 4.77 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.71 (d, 3H), 7.88 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.81 (s, 1H)	44 7	Mét. 28, Mét. 40

276

62 ⁴	4-[1-(1-Buteno-4-il)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.29 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.88 (brq, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.84 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (brt, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.87 (d, 2H); 8.44 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)	44 3	Mét. 29, Mét. 40
63 ⁵	2-Anilino-5-bromo-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina	2.39 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.99 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (1H), 7.30 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (d, 2H) 8.60 (s, 1H) 9.70 (s, 1H)	34 3	Mét. 61,
64 ⁶	4-(1-Metil-2-etilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.41 (t, 3H), 1.96 (m, 4H), 2.77 (q, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.39 (d, 1H)	44 3	Mét. 30, Mét. 45
65 ⁶	4-(1-Metil-2-etilimidazol-5-il)-2-{4-[N-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.39 (t, 3H), 2.78 (q, 2H), 3.13 (q, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.92 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.39 (d, 1H)	41 7	Mét. 30, Mét. 40
66 ⁷	4-(1-Metil-2-isopropilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.40 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 7.3.42 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.98 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.40 (d, 1H)	43 1	Mét. 31, Mét. 40
67 ⁷	4-(1-Metil-2-isopropilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(ciclopropilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.08 (m, 2H), 0.39 (m, 2H), 0.84 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 2.67 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	42 7	Mét. 31, Mét. 41
68 ⁷	4-(1-Metil-2-isopropilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.41 (d, 6H), 1.90 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.72 (q, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.82 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 8.41 (d, 2H)	45 7	Mét. 31, Mét. 45
69 ⁶	4-(1-Metil-2-etilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(ciclopropilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.10 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 2.82 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 8.40 (d, 1H)	41 3	Mét. 30, Mét. 41
70 ⁷	4-(1-Metil-2-trifluorometilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-	1.51 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.65 (q, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.49 (t, 1H),	48 3	Mét. 32, Mét. 45

277

	ilmetil)sulfamoil] anilino}pirimidina	7.73 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.60 (d, 1H), 10.10 (s, 1H)		
71	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> - <i>t</i> -butil- <i>N</i> -metilsulfamoil)anilino]pirimidina	1.23 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)	44 7 M- H-	Mét. 111, Mét. 64
72	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -alilsulfamoil)anilino]pirimidina	1.20 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 4.57 (q, 2H), 5.00 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)	39 9	Mét. 27 Mét. 53

- ¹ Purificado por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 95:5).
- ² Purificado por HPLC preparativa (gradiente de H₂O:CH₃CN (5:95 aumentando en polaridad a 95:5) que contenía 0.2% TFA durante 8 minutos en una columna C18 desactivada de base 21x100 mm RPB).
- ³ Mezcla de reacción se evaporó antes del desarrollo acuoso con extracción con EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 92:8).
- ⁴ Mezcla de reacción se evaporó antes del desarrollo acuoso con extracción con EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM/ MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 92:8).
- ⁵ Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM / MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 95:5).
- ⁶ Se purificó por cromatografía de destello eluyendo con EtOAc / MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 80:20).
- ⁷ Se purificó por cromatografía de destello eluyendo con EtOAc / MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 90:10).

Ejemplo 73

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)2-(4-{*N*-[2-(2- metoxietoxi)etil]sulfamoil}anilino)pirimidina

Cloruro 1M de hidrógeno etérico (4 ml) se agregó a una solución de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-(4-(*N*-*t*-butoxicarbonil)-*N*-[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfamoil)anilina)pirimidina (Método 55; 77 mg, 0.14 mmol) en dioxano anhidro (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5

62278

días. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se trituro con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter (2 x 10 ml) y se secó para producir el compuesto del título (65 mg (96%) como un sólido amarillo. NMR: 2.70 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.25 (s, 1H); m/z 447.

Ejemplos 74-75

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 73.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
74	Clorhidrato de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-{2-[2-metoxietoxi]etoxi}etil)sulfamoil]anilino]pirimidina	2.63 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.40 (m, 10H), 4.08 (s, 3H), 7.38 (d, 1 H), 7.48 (m, 1H), 7.73 (d, 2 H), 7.90 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 10.22 (s, 1H)	491	Mét. 56
75	Clorhidrato de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-{2-(2metoxietoxi)etoxi}etil)sulfamoil]anilinopirimidina	2.68 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.20 (s, 3 H), 3.40 (m, 14 H), 4.08 (s, 3 H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.73 (d, 2 H), 7.89 (d, 2 H), 8.40 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.22 (s, 1H)	535	Mét. 57

Ejemplo 76

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-mesiletil) sulfamoil]anilino}pirimidina

4-Dimetilaminopiridina (3 mg, 0.025 mmol) y 2-(metilsulfonil)etilamina (200 µl, 2 mmol) se agregaron a una solución de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-(4-(fluorosulfonil)anilino)pirimidina (Método 59; 87 mg, 0.25 mmol) en NMP (1 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se purificó por LCMS preparativa (flujo constante de 5% v/v (35% NH₃ en MeOH) con una gradiente de H₂O:CH₃CN (5:95 aumentando en polaridad a 95:5) durante 7.5 minutos para producir el compuesto del título (91 mg, 81 %) como un sólido. NMR 2.38 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); m/z 451.

279
83

Ejemplos 77-79

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 76.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z
77	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-morfolinopropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.58 (m, 2H), 2.33 (m, 9H), 3.02 (t, 2H), 3.64 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.72 (m, 4H), 8.35 (d, 1H)	472
78	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-{N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]sulfamoil}anilino)pirimidina	2.01 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.72 (m, 4H), 8.34 (d, 1H)	416
79	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-piperidin-1-iletíl)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.40 (m, 6H), 2.13 (m, 3H), 2.30 (m, 6H), 2.89 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.72 (m, 4H), 8.35 (d, 1H)	456

Ejemplo 80

4-[1-(2-Metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina

Una mezcla de 4-[1-(2-metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-N-(4-fluorosulfonil)anilino)pirimidina (Método 60; 200 mg, 0.51 mmol) y dimetilaminopiridina soportada en poliestireno (800 mg: 1.6 mmol/g resina) en 1-metil-2-pirrolidona (4 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó tetrahidrofurfurilamina (258 mg, 2.55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 40 horas, luego a 100°C durante 48 horas. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (99:1 aumentando en polaridad a 96:4) para proporcionar un producto purificado (120 mg), se trituro con éter, se recogió mediante filtración y se secó a 80°C bajo vacío para producir el compuesto del título (55 mg, 23%). NMR 1.52 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.74 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.70 (d, 3H), 7.85 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.79 (s, 1H); m/z 473.

Ejemplos 81-82

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un Método análogo a Ejemplo 80.

2286

Ej.	Compuesto	NMR	m/z
81 ¹	4-[1-(2-Metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(ciclopropilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.06 (m, 2H), 0.34 (m, 2H), 0.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 3.11 (s,3H), 3.50 (t, 2H), 4.76 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.79 (s, 1H)	443
82 ²	4-[1-(2-Metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.60 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.77 (brt, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (m,2H), 3.52 (t, 2H), 4.74 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.70 (d, 3H), 7.88 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	461

¹ Purificado por cromatografía de columna eluyendo con DCM/ MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 90:10).

² Purificado por cromatografía de columna eluyendo con DCM/ MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 95:5).

Ejemplo 83

4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-(4-(N-hidroxietil)sulfamoil)anilino pirimidina

Ácido clorosulfónico (150 µL, 2.16 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 2-anilino-4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)pirimidina (Ejemplo 28; 150 mg, 0.54 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) se enfrió a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego se calentó a 90°C durante 90 minutos. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se secó bajo alto vacío (<2mmHg) durante 1 hora. El sólido resultante se puso bajo nitrógeno y se agregó una solución de etanolamina (494 mg, 8.1 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y, a continuación, los volátiles se evaporaron in vacuo. Se agregó agua (20 ml) y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con aguar (2 x 10 ml) y éter (2 x 10 ml) y se secó bajo vacío a 60°C para proporcionar el compuesto (177 mg, 81 %) como un sólido color crema. NMR 1.22 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 4.63 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.85, (s, 1H); m/z 403

Ejemplos 84-125

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 83.

281
65

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
84	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)sulfamoil]anilinopirimi dina	0.76 (s, 6H), 1.20 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 3.06 (d, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.55 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	445	Ej. 28
85	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-hidroxi propil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.18 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.58 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	417	Ej. 28
86	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-alilsulfamoil) anilino]pirimidina	2.38 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.0 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	383 (M-H)-	Ej. 5
87	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(1-propin-3-il) sulfamoil]anilino}pirimidina	2.50 (s, 3H +DMSO peak), 3.02 (s, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.93 (m, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 10.07 (s, 1H)	381 (M-H)-	Ej. 5
88	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2,2-dimetil-3-hidroxi propil)sulfamoil] anilino}pirimidina	0.73 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (d, 2H), 3.07 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.4 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.97 (s, 1H)	429 (M-H)-	Ej. 5
89	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-hidroxi propil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.5 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.36 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	401 (M-H)-	Ej. 5
90	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-etilsulfamoil) anilino] pirimidina	0.97 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	371 (M-H)-	Ej. 5
91	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-hidroxi etil) sulfamoil]anilino} pirimidina	2.37 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.62 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.9: (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	387 (M-H)-	Ej. 5
92	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-{N-[2-(2-hidroxi etoxi) etil]	2.37 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.5 (t, 1H), 7.2 (d, 1H),	431 (M-H)-	Ej. 5

282

	sulfamoil}anilino) pirimidina	7.42 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)		
93	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(pirid-2-iletetil)sulfamoil}anilino} pirimidina	2.4 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.88 (d, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 9.93 (s, 1H)	434 (M-H) ⁻	Ej. 5
94	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(pirid-3-iletetil)sulfamoil}anilino} pirimidina	2.4 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.03 (t, 1H), 8.4(m, 3H), 9.93 (s, 1H)	434 (M-H) ⁻	Ej. 5
95	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(pentil-sulfamoil}anilino} pirimidina	0.8 (t,3H), 1.2 (m, 4H), 1.35 (m,2H), 2.38 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	413 (M-H) ⁻	Ej. 5
96	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(5-hidroxi-pentil)sulfamoil}anilino}pirimidina	1.27 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.27 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Ej. 5
97	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-etoxi propil)sulfamoil}anilino} pirimidina	1.03 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	429 (M-H) ⁻	Ej. 5
98	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-hidroxi-propil)sulfamoil} anilino} pirimidina	1.02 (d, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.63 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	401 (M-H) ⁻	Ej. 5
99	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-isopropoxipropil) sulfamoil}anilino}pirimidina	1.0 (d, 6H), 1.55 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	443 (M-H) ⁻	Ej. 5
100	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2- hidroxi butil)sulfamoil}anilino} pirimidina	0.8 (t, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.55 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	415 (M-H) ⁻	Ej. 5
101	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-pirid-2-iletetil)sulfamoil}anilino}	2.38 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.18 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.63 (s, 1H),	448 (M-H) ⁻	Ej. 5

283
Dr

	pirimidina	7.67 (m, 3H), 7.9 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.93 (s, 1H)		
102	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-pirid-4-iletel)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.37 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.17 (m, 3H), 7.5 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.42 (m, 3H), 9.93 (s, 1H)	448 (M-H) ⁻	Ej. 5
103	4-(1-Metil-2-etil-imidazol-5-il)-2-[4-(N-3-ciclopropil sulfamoil)anilino]pirimidina	0.30 (m, 2H), 0.44 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.73 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	399	Ej. 29
104 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-2-metil-imidazol-5-il]-2-{4-[N-(ciclopropilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.02 (m, 2H), 0.30 (m, 2H), 0.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 5.76 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	467	Ej. 30
105 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-2-metil-imidazol-5-il]-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]-anilino}pirimidina	2.50 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 13.41 (T, 2H), 5.05 (brs, 1H), 5.38 (q, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.41 (d, 1H)	471	Ej. 30
106 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-2-metil-imidazol-5-il]-2-(4-(N-ciclopropilsulfamoil)anilino)pirimidina	0.30 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 5.77 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.81 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.96 (s, 1H)	453	Ej. 30
107 ⁵	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.48 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 5.66 (sept, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.88 (s, 1H)	431	Ej. 32
108 ³	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-3-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.90 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	416	Ej. 31
109	5-Bromo-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoilanilino)pirimidina	2.44 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 10.15 (s, 1H)	424	Ej. 63
110	5-Bromo-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-propilsulfamoil)anilino]pirimidina	0.78 (t, 3H), 1.39 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.35 (t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.70 (s, 1H)	466	Ej. 63
111 ⁴	5-Bromo-4-(1,2,4-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-	1.58 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (m,	498	Ej. 63

284
89

	[N-(3-metoxipropil) sulfamoil]anilino} pirimidina	2H), 3.73 (s, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.70 (s, 1H)		
112 ⁴	5-Bromo-4-(1,2-4 dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-metilsulfamoil)anilino]pirimidina	2.38 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.70 (s, 1H)	438	Ej. 63
113 ⁴	5-Bromo-4-(1,2-4 dimetilimidazol-5-il)-2-[4-[N-(ciclopropilmetil) sulfamoil]anilino]pirimidina	0.05 (q, 2H), 0.31 (q, 2H), 0.78 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.45 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.70 (s, 1H)	476	Ej. 63
114 ³	4-(1,2,4-Trimetilimidazol-5-il)-2-(4- sulfamoilanilino) pirimidina	2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	358	Ej. 31
115 ³	4-(1,2,4-Trimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-metilsulfamoil) anilino]pirimidina	2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.67 (d, 2H) 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.98 (s, 1H)	372	Ej. 31
116 ⁵	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-N,N-dimetilamino- propil) sulfamoil]anilino}pirimidina	1.45 (q, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.12 (t,2H), 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (q,2H), 3.72 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	444	Ej. 31
117 ³	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-[4-(N-t-butilsulfamoil anilino]pirimidina	1.08 (s, 9H), 2.27 (s, 3H) 2.34 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.25 (s, 1H),) 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	414	Ej. 31
118 ³	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(1,1-dimetil propil)sulfamoil]anilino} pirimidina	0.71 (t, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.21 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.0 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.98 (s, 1H)	428	Ej. 31
119 ³	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropil sulfamoil)anilino] pirimidina	0.04 (m, 2H), 0.15 (m,2H), 1.78 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 6.64 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.63 (s, 1H)	398	Ej. 31
120	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-propilsulfamoil) anilino]pirimidina	0.75-0.80 (t, 3H), 1.29-1.41 (m,2H), 2.37 (s, 3H), 2.64-2.70 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)	387	Ej. 5
121	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropil sulfamoil) anilino] pirimidina	0.00-0.06 (m, 2H), 0.08-0.17 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.33(brs,	385	Ej. 5

285
72

		1H), 7.38 (d, 2H), 7.61 (d,2H), 8.11 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)		
122	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N- ciclobutil sulfamoil)anilino] pirimidina	1.4-1.50 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.63-7.71 (m, 4H), 7.89 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)	399	Ej. 5
123	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil] anilino}pirimidina	2.38 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 3.95 (s, 2.38 (s,3H), 3.63 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (d, 2H),7.93 (d, 2H), 8.35 (brs, 1H),8.43 (d,1H), 9.94 (s,1H)	427	Ej. 5
124	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-trifluorometilfenil)sulfamoil] anilino}pirimidina	2.36 (m, 3H), 3.89 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.50 (brs, 1H)	489	Ej. 5
125	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-metilsulfamoil) anilino]pirimidina	9.81 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 2H), 4.60 (q, 2H), 2.42-2.37 (m, 6H), 1.19 (t, 3H)	373	Ej. 28

- ¹ Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 95:5).
- ² Purificado haciéndolo pasar a través de una columna de amina Isolute.
- ³ Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM/MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 95:5).
- ⁴ Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM/MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 98:2).
- ⁵ Producto aislado mediante desarrollo acuoso y extracción con EtOAc. Los extractos se lavaron con ácido acético acuoso 1M y solución de bicarbonato de sodio acuoso.

Ejemplo 126

4- (1-Etil-2 metilimidazol-5-il) -2- (4- {N- [2- (2-hidroxietoxi) etil] sulfamoil} anilina) pirimidina

Ácido clorosulfónico (150 µl, 2.16 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 2-anilino-4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)pirimidina (Ejemplo 28; 150 mg, 0.54 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) enfriada a 0°C y la mezcla se agitó

286
77

durante 10 minutos a 0°C, seguidamente se calentó a 90°C durante 90 minutos. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el sólido resultante se puso bajo alto vacío (<2mmHg) durante 1 hora. El sólido resultante se puso bajo nitrógeno y, cuidadosamente, se agregó una solución de 2-(2-aminoetil)etanol (114 mg, 1.08 mmol) y dietilmetilamina en MeOH (3 ml). La solución se agitó durante 30 minutos y los volátiles se evaporaron. Se agregó agua (20 ml) y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2 x 10ml). El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se cargó en una columna de amina Isolute, se eluyó con MeOH (30 ml) y las fracciones que contenían el producto se evaporaron para producir el compuesto del título (190 mg, 79%) como un sólido color crema. NMR 1.18 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 3.15 (m, 7H), 4.38 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.82 (s, 1H); m/z 447.

Ejemplos 127-144

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 126.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
127	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-isopropoxi-2-hidroxi)propil]sulfamoil} anilino} pirimidina	1.01 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.81 (m, 1H) 3.23 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.76 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.81 (s, 1H)	475	Ej.28
128	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-isoxazol-3-iloxi)etil]sulfamoil} anilino} pirimidina	1.19 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.86 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	470	Mét. 85, Ej. 28
129	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-isotiazol-3-iloxi)etil]sulfamoil} anilino} pirimidina	1.19 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.13 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.55 (q, 2H), 6.67 86, (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.84 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	486	Mét. 86, Ej. 28
130	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-(4-{N-[2-(1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)etil]sulfamoil} anilino} pirimidina	1.19 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.18 (q, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.56 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.86 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (d, 1H),	487	Mét. 87, Ej. 28

7287

		9.80 (s, 1H)		
131¹	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-isoxazol-3-iloxi)propil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.18 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.84 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.56 (q, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)	484	Mét. 88, Ej. 28
132¹	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-isotiazol-3-iloxi)propil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.18 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.84 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.56 (q, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	500	Mét. 89, Ej. 28
133¹	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-(4-{N-[3-(1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)propil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.18 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.56 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)	501	Mét. 90, Ej. 28
134	4-(1-Metil-2-etilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclobutil-sulfamoil)anilino]pirimidina	1.23 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.93 (q, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (s, 1H)	413	Ej. 29
135¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-2-metilimidazol-5-il]-2-[4-(N-ciclobutilsulfamoil)anilino]pirimidina	1.45 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 5.80 (q, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 9.96 (s, 1H)	467	Ej. 30
136²	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclobutilsulfamoil)anilino]pirimidina	1.45 (m, 8H), 1.72 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 5.60 (sept, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	427	Ej. 32
137³	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropilsulfamoil)anilino]pirimidina	0.40 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.50 (d, 6H), 2.12 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	413	Ej. 32
138⁴	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropilmetil)sulfamoil]	0.09 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.81 (m, 1H), 1.49 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (t, 2H),	427	Ej. 32

258

	anilino}pirimidina	5.70 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)		
139 ⁵	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(cianometil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.46 (d, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.04 (d, 2H), 5.66 (sept, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.32 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	412	Ej.32
140 ⁶	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(pirid-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.46 (d, 6H), 3.29 (s, 3H), 4.05 (b d, 2H), 5.67 (sept, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.86 (d, 2H), 8.02 (b t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.88 (s, 1H)	464	Ej.32
141	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(5-metilpirazin-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	1.20 (t, 3H), 2.40 (s, 6H), 4.11 (s, 2H), 4.60 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.85 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)	465	Ej.28
142	4-(1-Metil-2-metoximetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.88 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (m, 5H), 4.05 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.74 (d, 3H), 7.92 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.98 (s, 1H)	433	Ej.33
143	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-isotiazol-3-iloxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.81 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.87 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)	486	Ej.5, Mét.8 9
144	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-propynil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.20 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 4.60 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.90 (d, 3H), 8.45 (d, 1H), 9.85 (s, 1H); m/z 397	399	Ej.28

¹ Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 95:5).

² Reaccionado con 4 equivalentes de ciclobutilamina / 12 equivalentes de dimetiletilamina. Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM/MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 95:5).

7/28/9

- ³ Reaccionado con 4 equivalentes de ciclopropilamina / 12 equivalentes de dimetiletilamina. Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM/MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 94:6).
- ⁴ Reaccionado con 4 equivalentes de ciclopropilmetilamina / 12 equivalentes de dimetiletilamina. Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM/MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 94:6).
- ⁵ Reaccionado con 5.75 equivalentes de aminoacetonitrilo / 9 equivalentes de dimetiletilamina. El producto se extrajo de solución de bicarbonato de sodio acuoso con DCM.
- ⁶ Reaccionado con 4 equivalentes de 2-aminometilpiridina / 9 equivalentes de dimetiletilamina. Purificado por cromatografía de destello eluyendo con DCM/MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 90:10).

Ejemplo 145

5-Bromo-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-2-metoxietil)sulfamoil]anilino} pirimidina

Bromo (8 µl, 0.14 mmol) se agregó a una solución de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina (Ejemplo 35; 52 mg, 0.13 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se calentó a 60°C. La mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas, seguidamente el solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (20 ml), se secó (columna Chemelut 1005) y se purificó por cromatografía de destello eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 97:3) para proporcionar el compuesto (37 mg, 60%) como una espuma blanca. NMR 2.40 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.00 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H); m/z 483.

Ejemplos 146-148

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 145.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
146	5-Bromo-4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.25 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (d, 2H),	497	Ej. 37

290

		7.82 (m, 3H), 8.61 (s, 1H)		
147 ¹	5-Bromo-4-[1-(2-metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil] anilino}pirimidina	2.42 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.74 (s, 1H), 10.15 (s, 1H)	525	Ej. 61
148 ²	5-Bromo-4-[1-(2-metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(3-metoxipropil)sulfamoil] anilino}pirimidina	1.59 (quin, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.78 (q, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.77 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)	539	Ej. 82

¹ Extraído en EtOAc. Purificado por cromatografía de columna eluyendo con DCM/ MeOH (96:4 aumentando en polaridad a 90: 10).

² Extraído en EtOAc. Purificado por cromatografía de columna eluyendo con DCM/ 2% amoníaco metanólico (98:2 aumentando en polaridad a 94:6).

Ejemplo 149

5-Cloro-4- (1-etil-2-metilimidazol-5-il) -2- {4- [N-(2-metoxietil) sulfamoil] anilino} pirimidina

N-Clorosuccinimida (80 mg, 0.6 mmol) se agregó a una solución de 4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino} pirimidina (Ejemplo 37; 208 mg, 0.5 mmol) en ácido acético glacial (5ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (20 ml), se extrajo la capa acuosa con DCM (20 ml). Los extractos DCM se combinaron, se secaron (columna Chemelut 1005) y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 97:3) para producir el compuesto del título (110 mg, 44%) como una espuma blanca. NMR 1.24 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.09 (q, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); m/z 451.

Ejemplos 150-153

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 149.

291

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
150	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.50 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.92 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.01 (d, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)	437	Ej. 35
151	5-Cloro-4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.24 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.12 41 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.83 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)	477	Ej. 41
152	5-Cloro-4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropilsulfamoil)anilino]pirimidina	0.60 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.53 (5, 3H), 4.39 (q, 2H), 4.96 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.85 (m, 3H), 8.45 (s, 1H)	433	Ej. 53
153	5-Cloro-4-(1-(2-metoxietil)-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxietil)sulfamoil]anilino}pirimidina	2.44 (s, 3H), 2.87 (q, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 7.50 (br t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 10.10 (s, 1H)	481	Ej. 61

¹ Purificado por cromatografía de columna eluyendo con DCM / MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 96:4).

Ejemplo 154

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2,2-ihidroxipropil)sulfamoil]anilino}pirimidina

Se agregó agua (0.5 ml) seguida por TFA (2.5 ml) a una solución de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2,2-dimetil-1,3-doxalon-4-ilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina (Ejemplo 38, 1.19 mg, 0.26 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el solvente y se agregaron cloruro de hidrógeno etérico 1M (5 ml) y éter (20 ml) al residuo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío. El sólido se suspendió en MeOH (2 ml) y se agregó una solución 1M de hidróxido de litio acuoso (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una columna Isolute SCX-2, se lavó con MeOH (10 x 15 ml) y el producto se eluyó con 2% amoníaco metanólico (5 x 15 ml). El solvente se retiró mediante evaporación para producir el compuesto del título (66 mg, 61 %) como un sólido blanco. NMR 2.38 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.95 (s,

2292

3H), 4.48 (t, 1H), 4.70 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); m/z 419.

Ejemplo 155

5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoilanilino) pirimidina

Una mezcla de 5-cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(t-butil)sulfamoil]anilino}pirimidina (Ejemplo 60; 116 mg, 0.267 mmol), ácido trifluoroacético (2.7 ml), agua (0.3 ml) y anisol (145 µl, 1.34 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró entonces mediante evaporación y el residuo se trató con agua y éter. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter, y se secó para producir el compuesto del título (87 mg, 86%) como un sólido blanco. NMR.: 2.4 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 10.11 (s, 1H); mlz 378 (M-H).

Ejemplo 156

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 155.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
156	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-metilsulfamoil)anilino] pirimidina	2.38, (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.2 (1H, q), 7.67 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)	391 (M-H) ⁺	Ej.7 1

Ejemplo 157

5-Bromo-4-(1-metilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoilanilino)pirimidina

Bromo (75.5 mg, 0.47 mmol) se agregó a una solución de 4-(1-metilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoilanilino)pirimidina (Ejemplo 15; 0.14g, 0.42 mmol) y acetato de sodio (41.7 mg, 0.51 mmol) en ácido acético (4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron y el residuo se porcionó entre EtOAc y solución de carbonato hidrógeno de potasio acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se secó. El residuo se pre-absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (9:1) para producir el compuesto del título (91 mg, 52%). NMR 10.14 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.90-7.69 (m, 4H), 7.17 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); m/z 409.

293

Ejemplo 158

2-(3-Cloroanilino)-4-[1-(2-acetamidoetil)imidazol-5-il]pirimidina

Anhídrido acético (0.58 µl, 1.0 mmol) se agregó a una solución de 2-(3-cloroanilino)-4-[1-(2-aminoetil)imidazol-5-il]pirimidina (Ejemplo 13; 0.30 g, 0.63 mmol) en piridina (2 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó amoníaco metanólico 7M (0.5 ml) y la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml). El precipitado se retiró mediante filtración y el filtrado se pre-absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (11: 1) para producir el compuesto del título (88 mg, 39%) como un sólido blanco. NMR 9.68 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 1.80 (s, 3H); m/z 357.

Ejemplos 159

El siguiente compuesto se sintetizó en un método análogo a Ejemplo 158 usando el cloruro de sulfonilo apropiado en lugar de anhídrido acético.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
159	2-(3-Cloroanilino)-4-[1-(2-mesilaminoetil)imidazol-5-il]pirimidina	9.41 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 4.64-4.57 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.78 (s, 3H)	393, 395	Ej.1 3

Ejemplo 160

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-metilsulfamoil)anilino] pirimidina

N-Metil-4-aminobencenosulfonamida (Método 110; 250 mg, 1.3 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y se agregó 1M HCl en éter (1.3 ml, 1.3 mmol). Se agregó cianamida (68 mg, 1.6 mmol) junto con DMA (0.5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 30 minutos. A ésta se agregó 5-(3-dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1,2-dimetilimidazol (Método 15; 230 mg, 1.2 mmol) y metóxido de sodio (150 mg, 2.6 mmol) y se calentó a 180°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado y se recogió el sólido resultante. El sólido se trituró con DMF caliente y se filtró. El filtrado se evaporó *in vacuo* y se purificó por cromatografía de destello en gel de

sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 85:15) para producir un sólido blanco que se procesó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto como un sólido (84 mg, 20%). NMR: 2.38 (d, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.91 (s, 1H); m/z 359.

Ejemplos 161-164

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Ejemplo 160.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
161	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[2-metoxi-4-(N-metilsulfamoil)-5-metilanolino]pirimidina	2.36 (s, 3H), 2.41 (d, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (br q, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.40 (d, 1H)	403	Mét. 15
162	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-[N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)sulfamoil]anolino]pirimidina	1.91 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)	440	Mét. 15
163	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-metilcarbamoil)anolino]pirimidina	2.36 (s, 3H), 2.76 (d, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 8.20 (brq, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.71 (s, 1H)	323	Mét. 15
164	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-acetamidoanolino)pirimidina	2.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (m, 3H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)	323	Mét. 15

Ejemplo 165

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-aminoanolino)pirimidina

Hidróxido de sodio (1.2g, 3.0 mmol) se agregó a una solución de 4-(1,2-dimetil-imidazol-5-il)-2-(4-acetamidoanolino)pirimidina (Ejemplo 164; 1.25g, 3.88 mmol) en isopropanol (12 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 90 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se porcionó entre solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se separó y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM / amoníaco metanólico 7M (96:4) para producir el compuesto del título(0.75g, 69%) como un sólido café. NMR:

293
82

2.33 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.75 (brs, 2H), 6.51 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.90 (s, 1H); m/z 281.

Preparación de Materiales Iniciales:-

Los materiales iniciales para los ejemplos mencionados se obtienen en el comercio o se preparan fácilmente por métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración, pero no una limitación, de algunos de los materiales iniciales utilizados en las reacciones indicadas.

Método 1

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-yl)-1,2-dimetilimidazol

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-yl)-2-metilimidazol (350 mg, 1.95 mmol) se suspendió en DMF.DMA (14 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 56 horas. El exceso de DMF.DMA se retiró mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía eluyendo con DCM / MeOH (94:6) para producir el compuesto del título, 111 mg, (29%) como un sólido. NMR (CDCl₃): 2.40 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.50 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (d, 1H); m/z: 194.

Método 2

2-(3-Cloroanilino)-4-(1-trifenilmetilimidazol-4-yl)pirimidina

4-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-yl)-1-trifenilmetilimidazol (Método 3) se trató con 3-clorofenilguanidina bajo condiciones análogas a las descritas en Ejemplo 7 para producir el compuesto del título; m/z: 514.

Método 3

4-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-yl)-1-trifenilmetilimidazol

Una suspensión de 4-acetil-1-trifenilmetilimidazol (Método 6; 11.9 g, 33.9 mmol) en DMF.DMA (30 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se dejó enfriar y el precipitado se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título, 10.7g, (78%). M/z: 408.

Métodos 4-5

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Método 3.

8/29/6

Mét.	Compuesto	M/z
4	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1-metilimidazol	180
5	1-Bencil-5-(3-dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-2-metilimidazol	270

Método 6

4-Acetil-1-trifenilmetilimidazol

Una solución de 4-(1-hidroxietil)-1-trifenilmetilimidazol (Método 10; 30.5 g, 86 mmol) en dioxano (500ml) se calentó a 100°C. Se agregó en porciones dióxido de manganeso (63.6 g, 0.73 mol) de manera que se mantuviera un suave reflujo. La mezcla se dejó enfriar levemente y los sólidos orgánicos se retiraron mediante filtración. Los volátiles se retiraron del filtrado mediante evaporación para generar el compuesto del título, 30.3 g, (99%) como un producto sólido. NMR: 2.55 (s, 3H), 7.04-7.40 (m, 15H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

Métodos 7-8

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento de Método 6.

Mét.	Compuesto	DATOS
7	5-Acetil-1-metilimidazol	M/z : 125
8	5-Acetil-1-benzil-2-metilimidazol	NMR: 2.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.77 (s, 1H)

Método 9

5-(1-Hidroxietil)-1-metilimidazol

Bromuro de magnesio de metilo (100 ml de una solución 3M en éter dietílico, 0.30 mol) se agregó gota a gota a una solución de 5-formil-1-metilimidazol (14.5 g, 0.13 mol) en THF (750 ml) enfriada a -20°C de manera que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 3°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agregó agua cuidadosamente (150 ml). La mezcla acuosa se extrajo continuamente con EtOAc. El extracto EtOAc se secó, y los volátiles se retiraron mediante evaporación para producir el compuesto del título, 14.4g, (88%) como un producto sólido. NMR: 1.41 (d, 3H), 4.65-4.77 (m, 1H), 4.96-5.11 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.47 (s, 1H).

2297

Métodos 10-11

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento de Método 9.

Mét.	Compuesto	DATOS
10	4-(1-Hidroxietil)-1-trifenilmetilimidazol	NMR: 1.28 (d, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.03-7.10 (m, 6H), 7.23 (d, 1H), 7.33-7.43 (m,9H)
11	1-Benzil-5-(l-hidroxietil)-2-metilimidazol	M/z: 217

Método 12

1-Bencil-5-formil-2-metilimidazol

Bromuro de bencilo (21.4 ml, 0.18 mol) se agregó cuidadosamente a una mezcla de 4-formil-2- metilimidazol (18.1 g, 0.16 mol) y carbonato de potasio (45.0 g, 0.33 mol) en DMF (100 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se porcionó luego entre EtOAc y solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado, la fase orgánica se separó y se secó. Los volátiles se retiraron mediante evaporación para producir el compuesto del título como mezcla cruda de regioisómeros, 32.0 g, (99%). M/z: 201.

Método 13

4-[N-[3-(Pirrolidin-2-on-1-il)propil]sulfamoil]anilina.

Fluoruro de sulfanililo (6.5 g, 37.1 mmol), 3-(pirrolidin-2-on-1-il)propilamina (5.79 g, 40.8 mmol) y trietilamina (5.69 ml, 40.8 mmol) en *n*-butanol (15 ml) 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 / MeOH (100:0) aumentando en polaridad a (90:10) para producir el compuesto del título, m/z: 297.

Método 14

El siguiente compuesto se preparó usando el procedimiento de Método 13.

Mét.	Compuesto	m/z
14	4-[N-(2-Tetrahidrofuranilmetil)sulfamoil]anilina	257

83298

Método 15

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1,2-dimetilimidazol

2-Metil-4-acetilimidazol (129 g, 1.04 mol) se disolvió en una mezcla de DMF (900 ml) y DMF.DMA (1.51) y la mezcla se calentó bajo reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto se cristalizó. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con DMF.DMA y luego éter y se secó bajo vacío a 40°C para producir el compuesto del título (115g, 57%) como un sólido cristalino de color café pálido. NMR 2.13 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 5.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.53 (s, 1H); m/z 194.

Métodos 16-25

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Método 15.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
16 ¹	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1-etil-2- metilimidazol	1.17 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 4.27 (q, 2H), 5.57 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.53 (s, 1H)	208	Mét. 35
17 ²	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1-(2-metoxietil)-2- metilimidazol	2.29 (s, 3H), 2.95 (brs, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 5.58 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.58 (s, 1H)	238	Mét. 36
18 ³	1-(1-Buteno-4-il)-5-(3- dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-2-metilimidazol	(CDCl ₃) 2.41 (s, 3H), 2.49 (q, 2H), 2.99 (brs, 6H), 4.39 (t, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d, 1H)	234	Mét. 37
19 ⁷	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1-(isopropil)-2- metilimidazol	1.43 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.95 (brs, 6H), 3.31 (s, 3H), 5.22 (sept, 1H), 5.54 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52(d,1H)	222	Mét. 101
20 ¹	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1-metil-2-etilimidazol	1.20 (t, 3H), 2.62 (q, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 5.56 (d, 1H), 96 7.51 (m, 2H)	208	Mét. 96
21 ¹	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2- metilimidazol	2.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 5.46 (q, 2H), 5.57 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (s, 1H)	262	Mét. 109
22 ⁵	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1-metil-2- isopropilimidazol	1.20 (d, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.53 (d, 1H), 7.50 (m,2H)	222	Mét. 98
23 ⁶	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oil)-1-metil-2- trifluorometilimidazo1	2.95 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 5.49 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H)	248	Mét. 92

84299

24 ⁴	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1,2,4-trimetilimidazol	2.21 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 7.51 (d, 1H)	207	Mét. 107
25 ⁵	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1-metil-2-metoximetilimidazol	2.87 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.59 (s, 1H)	224	Mét. 93

- ¹ Únicamente se empleó DMF.DMA como solvente.
- ² La reacción se desarrolló mediante evaporación. La goma resultante se suspendió en éter (60 ml), se retiraron los insolubles mediante filtración y el filtrado se evaporó para producir el producto como un sólido.
- ³ La reacción se calentó 96 horas. La reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 95:5).
- ⁴ La reacción se calentó bajo reflujo en DMF.DMA puro durante 72 horas. Se evaporó la mezcla de reacción y el residuo se trituro con éter y el producto sólido se recogió mediante filtración.
- ⁵ Purificado por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM/ 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 95:5).
- ⁶ Purificado por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 70:30).
- ⁷ Purificado por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (98:2 aumentando en polaridad a 92.5:7.5)

Método 26

2-Amino-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-1,2-dimetilimidazol (Método 15; 2.8g, 14.5 mmol) y clorhidrato de guanidina (3.5g, 36.3mmol) se suspendieron en 1-butano1 (30 ml). Se agregó metóxido de sodio (3.1 g, 58 mmol) en una porción y la mezcla se calentó bajo reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se pre-absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM/ 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 95:5) para producir el compuesto del título (2.3 g, 84%). NMR 2.16 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.52 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H); m/z 190.

300
85

Métodos 27-32

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Método 26.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
27	2-Amino-4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)pirimidina	1.24 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.14 (d, 1H)	204	Mét. 16
28 ¹	2-Amino-4-[1-(2-metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]pirimidina	2.35 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 6.49 (brs, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.11 (d, 1H)	234	Mét. 17
29 ²	2-Amino-4-[1-(1-buten-4-il)-2-metilimidazol-5-il]pirimidina	2.50 (s, 5H), 4.54 (t, 2H), 4.94 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.49 (brs, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.13 (d, 1H)	230	Mét. 18
30 ³	2-Amino-4-(1-metil-2-etilimidazol-5-il)pirimidina	1.38 (t, 3H), 2.76 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.12 (d, 1H)	204	Mét. 20
31 ³	2-Amino-4-(1-metil-2-isopropilimidazol-5-il)pirimidina	1.40 (d, 6H), 3.13 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.22 (d, 1H)	218	Mét. 22
32 ⁴	2-Amino-4-(1-metil-2-trifluorometilimidazol-5-il)pirimidina	4.16 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.35 (d, 1H)	244	Mét. 23

¹ La reacción se hizo refluir durante 2horas 40 minutos. La mezcla de reacción se evaporó, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó y evaporó.

² La reacción se evaporó bajo vacío. Se agregó agua y se extrajo en EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó y evaporó.

³ Se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 50:50).

⁴ Se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 70:30).

Método 33

I-(Trifenilmetil)- 2-metil-4-(2-hidroxietil)imidazol

Cloruro de trifenilmetilo (24.5 g, 88 mmol) en DMF (100 ml) se agregó gota a gota durante 1 hora a una solución de 2-metil-4-(2-hidroxietil)imidazol (10 g, 80 mmol) y trietilamina en DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego los volátiles se retiraron

mediante evaporación. El sólido resultante se trituró con agua (3 x 500 ml) y éter (200 ml), se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío a 60°C para producir el compuesto del título (23.7g, 80%) como un sólido de color amarillo pálido. NMR 1.43 (d, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 4.80 (q, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.13 (m, 6H), 7.37 (m, 9H); m/z 369.

Método 34

1-(Trifenilmetil)-2-metil-4-acetilimidazol

1-(Trifenilmetil)-2-metil-4-(2-hidroxietil)imidazol (Método 33; 23.7 g, 64 mmol) se suspendió en cloroformo (180 ml) bajo nitrógeno. Se agregó en una porción óxido de manganeso (IV) activado (27.8 g, 320 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, seguidamente se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó concienzudamente con cloroformo. Se evaporó el filtrado para producir el compuesto del título (23.4g, 100%) como un polvo de color amarillo pálido. NMR 1.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.13 (m, 6H), 7.37 (m, 9H), 7.52 (s, 1H); m/z 367.

Método 35

1- Etil-2-metil-5-acetilimidazol

Triflato de etilo (11 ml, 83.2 mmol) se agregó gota a gota durante 15 minutos a una solución de 1-(trifenilmetil)-2-metil-4-acetilimidazol (Método 34; 23.4 g, 64 mmol) en DCM (300 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución se diluyó con DCM (100 ml) y se extrajo con solución 1M de ácido cítrico acuoso (5 x 75 ml). Los extractos acuosos se combinaron, se basificaron con carbonato hidrógeno de sodio sólido y se extrajeron con DCM (5 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y evaporaron para producir el compuesto del título (8.59g, 88%) como un aceite de color amarillo pálido. NMR 1.32 (t, 3H), 2.41 (s, 6H), 4.29 (q, 2H), 7.68 (s, 1H); m/z 153.

Método 36

1-(2- Metoxietil)- 2-metil-5-acetilimidazol

Una solución de triflato de 2-metoxietilo (preparada a una escala de 6 mmol de 2-metoxietanol y anhídrido trifluorometanosulfónico mediante el método publicado en Synthesis 1982) en DCM (20 ml) se agregó gota a gota to

una solución de 1-(trifenilmetil)-2-metil-4-acetilimidazol (Método 34; 1.5 g, 4 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron mediante evaporación para producir un sólido (2.4 g) que se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 95:5) para proporcionar el compuesto (660 mg, 88%) como un sólido. NMR (CDCl₃) 1.31 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 6.87 (s, 1H); m/z 183.

Método 37

1-(1-Buteno-4-il)-2-metil-5-acetilimidazol

El compuesto del título se sintetizó en un método análogo al Método 36, usando el triflato derivado de ciclopropanometanol. El compuesto del título se obtuvo como un aceite después de la cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (100:0 aumentando en polaridad a 96:4). NMR (CDCl₃) 2.43 (m, 8H), 4.32 (t, 2H), 5.02 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.69 (s, 1H); m/z 179.

Método 38

Bencil-[2-(metoximetoxi)etil]carbamato

Éter de clorometil metilo (5 ml, 65 mmol) se agregó cuidadosamente a una solución de bencil (2-hidroxietil)carbamato (6.45g, 33 mmol) y diisopropiletilamina (12 ml, 70 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con una solución 1M de ácido cítrico acuoso (2 x 50 ml), solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (50 ml), y luego salmuera (50 ml), se secó y evaporó para producir el compuesto del título (7.64g, 97%) como un aceite incoloro. NMR 3.34 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.61 (t, 2H), 4.60 (s, 3H), 5.14 (m, 3H), 7.34 (m, 5H); m/z 262 (M+Na)⁺.

Método 39

N-[2-(Metoximetoxi)etil]-4-yodobencenosulfonamida

Una suspensión de bencil-[2-(metoximetoxi)etil]carbamato (Método 38, 2.4 g, 10 mmol) y 10% paladio en carbono (300 mg) en THF (20 ml) se agitó una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El

88303

catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se puso bajo nitrógeno. Se agregaron trietilamina (1 ml, 7.5 mmol) y cloruro de 4-yodofenilsulfonilo (1.82 g, 6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de EtOAc (30 ml) y una solución 1M de ácido cítrico acuoso (30 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con EtOAc (30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con una solución 1M de ácido cítrico acuoso (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secaron y los volátiles se retiraron mediante evaporación para proporcionar el compuesto (2.18 g, 98%) como un sólido ceroso. NMR 3.15 (q, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.96 (t, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); m/z 370 (M-H)-.

Método 40

N-(2-Metoxietil)-4-yodobencenosulfonamida

Una solución de cloruro de 4-yodofenilsulfonilo (3.64 g, 12 mmol) en DCM (30 ml) se agregó gota a gota a una solución de 2-metoxietilamina (1.3 ml, 15 mmol) y trietilamina (2 ml, 15 mmol) en DCM (60 ml) enfriada por un baño de hielo a 0°C. La mezcla se dejó entonces calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se retiró el solvente mediante evaporación y el aceite resultante se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución 1N de ácido cítrico acuoso (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó. Se retiraron los volátiles mediante evaporación para producir el compuesto del título (4.1 g, 100%) como un aceite transparente. NMR 3.12 (2H, q), 3.28 (3H, s), 3.44 (2H, t), 4.90 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.81 (2H, d); m/z: 342.

Métodos 41-53

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Método 40.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z
41	N-(Ciclopropilmetil)-4-yodobencenosulfonamida	0.01 (m, 2H), 0.32 (m, 2H), 0.76 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.72 (t, 3H), 7.91 (d, 2H)	336
42	N-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-4-yodobencenosulfonamida	1.20 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.71 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)	396
43 ¹	N-(2-Benziloxietil)-4-yodobencenosulfonamida	3.12 (q, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.25 (m,	418

85304

		5H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)	
44	N-(2,2-Dimetoxietil)-4-yodobencenosulfonamida	3.00 (t, 2H), 3.28 (s, 6H), 4.24 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)	370
45	N-(Tetrahidrofur-2-ilmetil)-4-yodobencenosulfonamida	1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.89 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)	368
46	N-(3-Metoxipropil)-4-yodobencenosulfonamida	1.68 (m, 2H), 3.02 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.38 356 (t, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)	356
47	N-(Ciclopropil)-4-yodobencenosulfonamida	0.60 (4H, d), 2.27 (1H, m), 4.85 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.90 (2H, d)	322 (M-H) ⁻
48	N-(4-Metiltiazol-2-ilmetil)-4-yodobencenosulfonamida	2.22 (s, 3H), 4.26 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.60 (t, 1H)	395
49	N-(3-Metilisoxazol-5-ilmetil)-4-yodobencenosulfonamida	2.11 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.43 (t, 1H)	377 (M-H) ⁻
50	N-(1,4-Dioxan-2-ilmetil)-4-yodobencenosulfonamida	2.82 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.60 (m, 7H), 4.83 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.83 (d,2H)	382 (M-H) ⁻
51	N-Propil-4-yodobencenosulfonamida	0.9 (t, 3H), 1.5 (q, 2H), 2.93 (q, 2H), 4.45 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (d, 2H)	324 (M-H) ⁻
52 ²	N-(<i>t</i> -Butil)-4-yodobencenosulfonamida	1.07 (s, 9H), 7.55 (m, 3H), 7.93 (d,2H)	338 (M-H) ⁻
53	N-Alil-4-yodobencenosulfonamida	3.20 (t, 2H), 5.00 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.85 (t, 1H) 7.96 (d, 2H)	322

¹ Material inicial se preparó de acuerdo con JACS 1966; vol. 88, 2302.

² Trietilamina se reemplazó por el exceso de la amina reaccionante.

Método 54

N-*t*-Butoxicarbonil-4-yodobencenosulfonamida

Una solución de bicarbonato di-*t*-butílico (10 g, 46 mmol) en DCM (80 ml) se agregó gota a gota durante 15 minutos a una solución agitada de 4-yodobencenosulfonamida (11.3 g, 40 mmol), 4-dimetilaminopiridina (488 mg, 4 mmol) y trietilamina (6.2 ml, 44 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se retiró el solvente mediante evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc (240 ml), se lavó con una solución 1M de ácido cítrico acuoso (2 x 160 ml), salmuera (160 ml), se secó y el solvente se retiró mediante evaporación para producir un sólido anaranjado. El producto crudo se recrystalizó de EtOAc / isohexano, se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con isohexano y se secó para

307
90

producir el compuesto del título (10.25 g, 67%) como cristales blancuzcos. NMR 1.40 (s, 9H), 7.71 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); m/z 382 (M-H)⁻.

Método 55

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-{N-(*t*-butoxicarbonil)-N-[2-2-metoxietoxi]etil}sulfamoil}anilino)pirimidina

2-(2-Metoxietoxi)etanol (50 µl, 0.4 mmol) seguido por diisopropil azodicarboxilato (0.1 ml, 0.4 mmol) se agregó a una solución agitada de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(*t*-butoxicarbonil)sulfamoil]anilino} pirimidina (Ejemplo 36; 90 mg, 0.2 mmol) y trifenilfosfina (105 mg, 0.4 mmol) en THF anhidro (4 ml) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió directamente en una columna Isolute SCX-2, se eluyó primero con MeOH (8 x 15 ml) y, a continuación, el producto se eluyó con 2% amoníaco metanólico (6 x 15 ml). El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (2 x 25 ml), se secó y el solvente se evaporó para producir el compuesto del título (77 mg, 71 %) como un aceite amarillo. NMR 1.38 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.40 (d, 1H); m/z 547.

Métodos 56-57

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo al Método 55.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
56	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-(<i>t</i> -butoxicarbonil)-N-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}sulfamoil}anilino]pirimidina	1.38 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.65 (m, 8H), 3.79 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 7.01(d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.40 (d, 1H)	591	Ej.36
57	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(<i>t</i> -butoxicarbonil)-N-(2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etil)sulfamoil]anilino}pirimidina	1.38 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.56(m, 2H), 3.65 (m, 12H), 3.79 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.79(d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.40 (d, 1H)	635	Ej.36

306
N

Método 58

Fluoruro de 4-yodobencenosulfonilo

18-Crown-6 (0.5g) y fluoruro de potasio (11.6 g, 200 mmol) se agregaron a una solución de cloruro de yodobencenosulfonilo (30.3 g, 100 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y la suspensión se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los insolubles se retiraron mediante filtración y el solvente se retiró del filtrado mediante evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (100 ml), se secó y el solvente se evaporó para producir el compuesto del título (27.54 g, 96%) como un sólido blanco. NMR 7.70 (d, 2H), 8.01 (d, 2H); m/z 286.

Método 59

4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(fluorosulfonil)anilina]pirimidina

Carbonato de cesio (2.3 g, 7.2 mmol) se agregó a una solución desgasificada de 2-amino-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina (Método 26; 756 mg, 4 mmol), fluoruro de 4-yodosulfonilo (Método 58; 1.50 g, 5.2 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (92 mg, 0.18 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (124 mg, 0.18 mmol) en dioxano (36 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C durante 18 horas y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y el solvente se evaporó. El residuo se pre-absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 97:3) para producir el compuesto del título (984 mg, 71 %) como un sólido de color amarillo pálido. NMR 2.38 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.32 (s, 1H); m/z 348.

Método 60

4-[1-(2-Metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-N-(4-fluorosulfonil)anilino]pirimidina

El compuesto del título se sintetizó de Método 28 en un método análogo al Método 59 excepto que la reacción se evaporó antes de desarrollo acuoso y la extracción se efectuó con EtOAc. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (98:2

42307

aumentando en polaridad a 96:4). NMR: (CDCl₃) 2.52 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 4.68 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.41 (d, 1H); m/z 392.

Método 61

2-Amino-5-bromo-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina

El compuesto del título se sintetizó del Método 26 en un método análogo al Ejemplo 145 excepto que la reacción se calentó a 60°C durante 1.5 horas, se diluyó con agua y se basificó con una solución 2M de hidróxido de sodio acuoso. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno vac a 60°C. NMR: 2.38 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.84 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H); m/z 269.

Método 62

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

Hidruro de sodio (144 mg, 3.6 mmol) se agregó en porciones a una solución de N-(2-metoxietil)-4-yodobencenosulfonamida (Método 40, 1 g, 3 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó yodometano (230 µl, 3.6 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. Se agregó agua cuidadosamente (30 ml) y la mezcla se extrajo con éter (40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con isohexano/EtOAc (100:0 aumentando en polaridad a 10:1) para producir el compuesto del título (730 mg, 69%) como un aceite transparente. NMR 2.78 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.45 (t, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.80 (d, 2H); m/z 356.

Métodos 63-64

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo a Método 62.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
63	N-(3-Morfolinopropil)-N-metil-4-yodobencenosulfonamida	1.77 (m, 2H), 2.41 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.69 (m, 4H), 6.67.48 (d, 2H), 7.87 (d, 2H)	425	Mét. 66
64	N-(<i>t</i> -Butil)-N-metil-4-yodobencenosulfonamida	(CDCl ₃): 1.35 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.83 (d,2H)	n/a	Mét. 52

↑
308

Método 65

4-Mesilbromobenceno

A una solución de 4-bromotioanisol (22.3 g, 11mmol) en DCM (250 ml) se agregó ácido m-cloroperoxibenzoico (40 g, 23 mmol) en porciones de 10 g. El precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con DCM. El filtrado se evaporó in vacuo y el sólido resultante se recrystalizó de EtOH (c.a. 180 ml) para proporcionar el compuesto como cristales incoloros, 11.7g (45%). Mp 103-106°C.

Método 66

N-(3-Morfolinopropil)-4-yodobencenosulfonamida

Cloruro de 4-yodofenilsulfonilo (3.03 g, 10 mmol) en DCM (30 ml) se agregó gota a gota durante 15 minutos a una solución de 4-(3-aminopropil)morfolina (1.75 ml, 12 mmol) y trietilamina (1.7 ml, 12 mmol) en DCM (50 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se agregó agua (50 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (columna Chemelut 1010) y se evaporó para producir el compuesto del título (4.10 g, 100%) como un sólido color crema. NMR 1.70 (m, 2H), 2.43 (m, 6H), 3.14 (t, 2H), 3.71 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.85 (d, 2H); m/z 411.

Método 67

1-[3-(N,N-Dimetilamino)propil]-4-bromobenceno

Clorhidrato de 3-(dimetilamino)propil cloruro (3.48 g, 22 mmol) se agregó en porciones a una suspensión de 4-bromotiofenol (3.78 g, 20 mmol) y carbonato de potasio (5.52 g, 40 mmol) en DMF (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 15 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron (columna Chemelut 1010) y se evaporaron para producir el compuesto del título (5.25 g, 96%) como un aceite de color pálido. NMR 1.76 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.38 (d, 2H); m/z 276.

309
44

Método 68

1-(3,3,3-Trifluoropropiltio)-4-bromobenceno

3-Bromo-1,1,1-trifluoropropano (640 μ L, 6 mmol) se agregó a una mezcla de 4-bromotiofenol (945 mg, 5 mmol) y carbonato de potasio (760 mg, 5.5 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos se combinaron, se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó (columna Chemelut 1010) y se evaporó para producir el compuesto del título (1.36g, 95%) como un aceite de color amarillo pálido. NMR 2.56 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.51 (d, 2H); m/z 285 (M^+).

Método 69

1-(1-Butiltio)-4-bromobenceno

El compuesto de título se sintetizó en un método análogo al Método 68. NMR 0.85 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.46 (d, 2H); m/z 244 (M^+).

Método 70

1-[3-(*N,N*-Dimetilamino)propilsulfonil]-4-bromobenceno

Se agregó oxone (14g, 23 mmol) a una solución de 1-[3-(*N,N*-dimetilamino)propiltio]-4-bromobenceno (Método 67; 5.24 g, 19.1 mmol) en MeOH (150 ml) y agua (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una columna Isolute SCX-2, se lavó con MeOH (6 x 40 ml) y el producto se eluyó con 2% amoníaco metanólico (10 x 40 ml). El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con DCM / 2% amoníaco metanólico (100:0 aumentando en polaridad a 94:6) para proporcionar el compuesto (4.68 g, 80%) como un aceite de color amarillo pálido. NMR 1.62 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.19 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 7.81 (m, 4H); m/z 306.

Método 71

1-(3,3,3-Trifluoropropilsulfonil)-4-bromobenceno

Se agregó oxone (3.7g, 6 mmol) a una solución de 1-(3,3,3-trifluoropropiltio)-4-bromobenceno (Método 68 1.36, 4.75 mmol) en MeOH (25ml) y agua (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El MeOH se evaporó y se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo

con DCM. Los extractos se secaron (columna Chemelut CE1005) y el solvente se retiró mediante evaporación para producir el compuesto del título (1.43 g, 95%) como un sólido blanco. NMR 2.62 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 7.86 (s, 4H); m/z 316 (M^+).

Método 72

1-(1-Butilsulfonil)-4-bromobenceno

El compuesto del título se sintetizó del Método 69 en un método análogo al Método 71. NMR: 0.80 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); m/z 276 (M^+)

Método 73

3-Metoxi-1-propanol metanosulfonato

Cloruro de metanosulfonilo (1.75 ml, 22 mmol) se agregó a una solución de 3-metoxi-1-propanol (1.81 g, 20 mmol) y trietilamina (3.35 ml, 24 mmol) en DCM (40 ml) enfriada en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron DCM (25 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (25 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (columna Chemelut CE1010) y se evaporaron para producir el compuesto del título 3.25 g (97%) como un aceite de color amarillo pálido. NMR 2.00 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 4.38 (t, 2H).

Método 74

1-(3-Metoxipropilsulfonil)-4-bromobenceno

Se agregó carbonato de potasio (2.8 g, 20 mmol) a una solución de 3-metoxipropan-1-il metanosulfonato (Método 73; 3.25 g, 19.3 mmol) y 4-bromotiofenol (3.48 g, 18.4 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla se calentó a 40°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con una solución de carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secaron (columna Chemelut CE1010) y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se disolvió en MeOH (150 ml) y agua (30 ml) y se agregó oxone (13.4g, 21.6 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El MeOH se evaporó, se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo

con DCM (3 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (columna Chemelut CE1010), y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con isohexano : EtOAc (100:0 aumentando en polaridad a 90:10) para producir el compuesto del título (3.32 g, 62%) como un aceite incoloro. NMR 1.95 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

Método 75

3-Hidroxiisoxazol

Clorhidrato de hidroxilamina (35g, 0.5mol) se agregó a una solución de hidróxido de sodio (58 g, 1.45 mol) en agua (580 ml). MeOH (600 ml) seguido por propiolato de etilo (38 ml, 0.37 mol) se agregó luego en porciones y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y, a continuación, se saturó con cloruro de sodio. La solución se extrajo con DCM (8 x 500 ml), los extractos se combinaron, se secaron y el solvente se evaporó. El residuo sólido se lavó con isohexano caliente (3 x 300 ml) y la suspensión final se dejó enfriar y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (11.16 g, 35%) como un sólido blanco cristalizado. NMR 6.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.16 (s, 1H). m/z 85 (M⁺).

Método 76

3 -Oxo-2,3-dihidroisotiazol

Glicinamida.HCl (1mol) se suspendió en DMF (500 ml) y se agregó gota a gota SO₂Cl₂ (300 ml) durante 1.5 horas con enfriamiento manteniendo la temperatura de reacción entre 5-10°C.

La reacción se agitó a 10-15°C durante 6 horas cuando se agregó agua (500 ml) cuidadosamente.

El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se extrajo con éter (21). La solución etérica se lavó con salmuera (200 ml) y se evaporó *in vacuo* para producir un sólido de color amarillo pálido (132 g) - A. Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 600 ml). Las porciones DCM se combinaron y se lavaron con éter y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó *in vacuo* para producir un sólido crema (18g) - B. Se combinaron A & B, se disolvieron en éter, se secaron y se agregó carbón vegetal. La solución se filtró y el filtrado se evaporó *in vacuo* para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (104.3

312
44

g). Este sólido se trituró con isohexano para producir el compuesto (91.3 g, 90%). Mpt: 102-5°C.

Método 77

Propiolamida

A amoníaco líquido (300 ml) se agregó propiolato de metilo (52.4 g, 0.62 mol) durante 2 horas manteniendo la temperatura a -70°C. Se dejó evaporar el amoníaco y la mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* para proporcionar el compuesto (43 g) que se empleó sin purificación de ninguna clase. Mpt: 54-55°C.

Método 78

3-Oxo-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol

A una solución agitada de propiolamida (Método 77; 43 g, 0.62 mol) en agua (310 ml) enfriada en baño de hielo se agregó tiosulfato de amonio (92.35 g, 0.62 mol) en una porción. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución de yodo (79.2 g, 0.31 mol) en MeOH (11) rápidamente durante 10 minutos para producir una solución oscura. Se agregó tiosulfato de amonio hasta que se obtuvo una solución amarilla. El solvente se evaporó a aproximadamente 400 ml y se extrajo con éter (3 x 300 ml). La solución etérica se lavó con salmuera (100 ml), se pasó a través de un papel de separación de fases y se evaporó *in vacuo* para proporcionar el compuesto como un sólido anaranjado de color pálido (32.8 g, 52%). Mpt: 70-71°C.

Método 79

3-[2-(*t*-Butoxicarbonilamino)etoxi] isoxazol

Azodicarboxilato de diisopropilo (1.1 ml, 5.5 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etanol (850 µl, 5.5 mmol), 3-hidroxiisoxazol (Método 75; 425 mg, 5 mmol) y trifenilfosfina (1.44 g, 5.5 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con isohexano: EtOAc (100:0 aumentando en polaridad a 4:1) para producir el compuesto del título (506 mg, 44%) como un sólido blanco. NMR 1.43 (s, 9H), 3.56 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 8.16 (s, 1H); m/z 229.

313
98

Métodos 80-84

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo al Método 79 usando la amina apropiada y heterociclo como materiales iniciales.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
80	3-[2-(<i>t</i> -Butoxicarbonilamino)etoxi]isotiazol	1.38 (s, 9H), 3.30 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 8.81 (d, 1H)	245	Mét. 76
81	3-[2-(<i>t</i> -Butoxicarbonilamino)etoxi]-1,2,5-tiadiazol	1.38 (s, 9H), 3.31 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)	246	Mét. 78
82	3-[3-(<i>t</i> -Butoxicarbonilamino)propoxi]isoxazol	1.36 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 3.04 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 8.61 (s, 1H)	243	Mét. 75
83	3-[3-(<i>t</i> -Butoxicarbonilamino)propoxi]isotiazol	1.36 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 3.04 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 8.82 (d, 1H)	249	Mét. 76
84	3-[3-(<i>t</i> -Butoxicarbonilamino)propoxi]-1,2,5-tiadiazol	1.36 (s, 9H), 1.80 (m, 2H), 3.04 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 6.80 (m, 1H), 8.36 (s, 1H)	260	Mét. 78

Método 85

Clorhidrato de 3-(2-aminoetoxi)isoxazol

Cloruro 4M de hidrógeno en dioxano (10 ml) se agregó a una solución de 3-[2-(*t*-butoxicarbonilamino)etoxi]isoxazol (Método 79; 500 mg, 2.2 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó para producir el compuesto del título (298 mg, 83%) como un sólido blanco. NMR 3.20 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.13 (s, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.69 (s, 1H); m/z 129.

Métodos 86-90

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un método análogo al Método 85.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
86	Clorhidrato de 3-(2-aminoetoxi)isotiazol	3.19 (m, 2H), 4.46 (t, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.40 (s, 3H), 8.87 (d, 1H)	145	Mét. 80
87	Clorhidrato de 3-(2-aminoetoxi)-1,2,5-tiadiazol	3.20 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 8.36 (m, 4H)	146	Mét. 81
88	Clorhidrato de 3-(3-aminopropoxi)isoxazol	2.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.29 (s, 1H), 8.20 (s,	143	Mét. 82

314
94

		3H), 8.61 (s, 1H)		
89	Clorhidrato de 3-(3-aminopropoxi)isotiazol	2.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 8.10 (s, 3H), 8.81 (d, 1H)	159	Mét. 83
90	Clorhidrato de 3-(3-aminopropoxi)-1,2,5-tiadiazol	2.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.43 (t,2H), 8.10 (s, 3H), 8.39 (s, 1H)	160	Mét. 84

Métodos 91-94

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento descrito en JOC 1987, 2714-2716.

Método	Compuesto
91	Clorhidrato de 5-metil-4-(metilamino)isoxazol
92	5-Acetil-2-(trifluorometil)imidazol
93	5- Acetil-2-(metoximetil)imidazol
94	<i>N</i> -(5-Metil-4-isoxazolil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Métodos 95-109

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en JOC 1987, 2714-2726.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
95	5-Metil-4-(<i>N</i> -metil- <i>N</i> -propionilamino)isoxazol	1.09 (t, 3H), 2.08 (q, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 8.16 (s, 1H)	169	Mét. 91
96	1-Metil-2-etil-5 acetilimidazol	1.36 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.72 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.72 (s, 1H) .	153	Mét. 95
97	5-Metil-4-(<i>N</i> -metil- <i>N</i> -isobutirilamino)isoxazol	1.03 (d, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 8.20 (s, 1H)	183	Mét. 91
98	1-Metil-2-isopropil-5-acetilimidazol	1.36 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.75 (s, 1H)	167	Mét. 97
99	4-(Isopropilamino)-5-metilisoxazol	CDCl ₃ 1.12 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.21 (1H, septuplet), 8.01 (5, 1H)	141	4-amino-5-metilisoxazol
100	5-Metil-4-(<i>N</i> -isopropilacetamido)isoxazol	CDCl ₃ 1.02 (brs, 6H), 1.80 (s, 3H), 2.38 (5s, 3H), 4.99 (1H, septuplet), 8.09 (s, 1H)	183	Mét. 99
101	5-Acetil-1-isopropil-2-metilimidazol	1.40 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H),	167	Mét. 100

066
315

		5.08 (brm, 1H), 7.81 (s, 1H)		
102	3,5-Dimetil-4-amino-isoxazol	2.04 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.78 (s, 2H)	112	
103	N-(2,2,2-Trifluoroetil)-5-metil-4-aminoisoxazol	(CDCl ₃) 2.32 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.52 (q, 2H), 8.06 (s, 1H)	181	Mét. 94
104	3,5-Dimetil-4-formamidoisoxazol	2.08 (s 3H), 2.23 (s 3H), 8.10 (s 1H), 9.50 (s, 1H)	140	Mét. 102
105	3,5-Dimetil-4-metilaminoisoxazol	2.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (d, 3H), 3.84 (s, 1H)	n/a	Mét. 104
106	3,5-Dimetil-4-(N-metilacetamido)isoxazol	1.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)	168	Mét. 105
107	1,2,4-Trimetil-5-acetilimidazol	2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 3.65 (s, 3H)	152	Mét. 106
108	N-(2,2,2-Trifluoroetil)-N-(5-metil-4-isoxazolil)acetamida	1.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 8.62 (s, 1H)	223	Mét. 103
109	1-(2,2,2-Trifluoroetil)-2-metil-5-acetilimidazol	2.38 (s, 6H), 5.31 (q, 2H), 7.96 (s, 1H)	207	Mét. 108

Método 110

N-Metil-4-aminobencenosulfonamida

4-Aminobencenosulfonilfluoruro (200 mg, 1.14 mmol) se disolvió en una solución de metilamina en EtOH (3 ml, exceso) y se calentó a 80°C durante 45 minutos, luego se enfrió a temperatura del cuarto y se dejó agitar durante la noche. El solvente se evaporó in vacuo y se combinó azeotrópicamente con éter para proporcionar el compuesto como un sólido (160 mg, 75%). NMR: 2.12 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 7.37 (d, 2H); m/z 187.

Método 111

2-Amino-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-5-cloropirimidina

2-Amino-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina (Método 26; 378 mg, 2 mmol) y N-clorosuccimida (267 mg, 2 mmol) se disolvieron en ácido acético glacial (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 18 horas, cuando se agregó más N-clorosuccinimida (89 mg, 0.66 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante 2 horas adicional. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La solución se ajustó a pH 11-12 mediante adición de una solución al

40% de hidróxido de sodio acuoso. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó moderadamente con agua, se secó bajo vacío a 60°C para producir el compuesto del título (344 mg, 77%) como un sólido amarillo. NMR 2.35 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); m/z 224.

Ejemplo 166

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

(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

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

10/19

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	(1 mg/ ml, tamponada a pH6) .
Compuesto X	0.1 % 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%

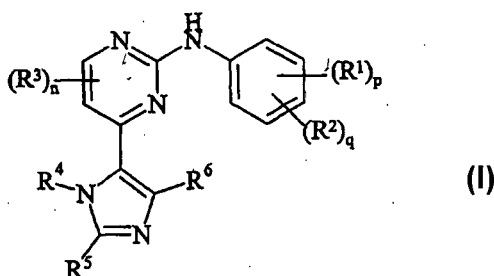
Nota

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

105
318

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi;

p es 0-2; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ;

q es 0-1;

R^3 es halo o ciano;

n es 0 a 1;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{3-8} cicloalquilo, o un grupo heterocíclico enlazado a carbono; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{3-8} cicloalquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más de R^e ;

R^a es selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-5} cicloalquilo, C_{1-6} alquilo, fenilo, un grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^h ;

R^b es $-C(O)-$, $-N(R^mC(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ o $-N(R^mSO_2-$; en donde R^m es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

R^d y R^g se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $C_{1-6}alquilsulfonilamino$, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil $C_{1-6}alquil-R^o$, fenil- R^o o (grupo heterocíclico)- R^o ; en donde R^d y R^g independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R ;

107
3/9

R^o es -O-;

R^h se selecciona de C_{1-4} alquilo, o bencilo; y

R^j se selecciona independientemente de halo, hidroxí, metoxi, etoxi, etilamino, dimetilamino, metiltio, etiltio, etilsulfinilo, o etilsulfonilo; o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde R^2 es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b ; en donde

R^a se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^g ;

R^b es $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ o $-N(R^m)SO_2-$; en donde R^m es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

R^g se selecciona de halo, hidroxí, amino, ciano, carbamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2$ amino, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 2, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil $C_{1-6}alquil-R^o-$ o (grupo heterocíclico)- R^o- ; en donde R^g puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ;

R^o es -O-; y

R^j se selecciona de halo, hidroxí, o metoxi;

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

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde q es 1 y R^2 es para a la -NH- de la anilina de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^3 es halo o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alquenilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; en donde

R^d se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilo o grupo heterocíclico; o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

105
320

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente de cada uno pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^e ; en donde

R^e se selecciona de halo o metoxi;

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

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 en donde:

q es 1 y R^2 es para a el -NH- de la anilina de fórmula (I);

R^3 es halo;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alqueno en donde R^4 puede estar opcionalmente sustituido sobre el carbono por uno o más de R^d , en donde

R^d se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilo o un grupo heterocíclico;

R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquilo; en donde R^5 y R^6 independientemente uno del otro pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono por R^e , en donde:

R^e se selecciona de halo o metoxi;

o una sal o éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R^1 es cloro, amino, metilo o metoxi;

p es 0-2; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es sulfamoilo, N-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(ciclopropilmetil)sulfamoilo, N-(fur-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)sulfamoilo, N-(cianometil)sulfamoilo, N-(carbamoilmetil)sulfamoilo, N-metilsulfamoilo, N-(4-fluorobencil)sulfamoilo, N-(piridin-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(piridin-3-ilmetil)sulfamoilo, N-(4-metiltiazol-2-il)sulfamoilo, N-(3-metilisoxazol-5-ilmetil)sulfamoilo, N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)sulfamoilo, N-(2-metilpirazin-5-il)sulfamoilo, N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]sulfamoilo, N-(2-hidroxietil)sulfamoilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoilo, N-(2-metoxietil)sulfamoilo, N-(2-mesietil)sulfamoilo, N-(2-benciloxietil)sulfamoilo, N-(2,2-dimetoxietil)sulfamoilo, N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]sulfamoilo, N-(2-piperidin-1-iletal)sulfamoilo, N-[2-

108
321

(metoximetoxi)etil}sulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N*-[2-(2-metoxietoxi)etil]
sulfamoilo, *N*-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}sulfamoilo, *N*-(2-{2-[2-(2-
metoxietoxi)etoxi]etoxi}etil)sulfamoilo, *N*-(2-piridin-2-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-piridin-
4-iletíl)sulfamoilo, *N*-(2-isoxazol-3-iloxietil)sulfamoilo, *N*-(2- isotiazol-3-
iloxietil)sulfamoilo, *N*-(2-1,2-5-tiadiazol-3-iloxietil)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(2-
metoxietil)sulfamoilo, *N*-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil}sulfamoilo, *N*-(3-
metoxipropil)sulfamoilo, *N*-propilsulfamoilo, *N*-(2,3-dihidroxipropil)sulfamoilo, *N*-
(3- morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil}sulfamoilo, *N*-
(3,3,3-trifluoropropil)sulfamoilo, *N*-(2,2-dimetil-3-hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-
hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-etoxipropil)sulfamoilo, *N*-(2-
hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropoxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isopropoxi-2-
hidroxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isoxazol-3-iloxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-isotiazol-3-
iloxipropil)sulfamoilo, *N*-(3-1,2-5-tiadiazol-3-iloxipropil)sulfamoilo, *N*-(1,1-
dimetilpropil)
sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(3-morfolinopropil)sulfamoilo, *N*-butilsulfamoilo, *N*-*t*-
butilsulfamoilo, *N*-(2-hidroxibutil)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-*t*- butilsulfamoilo, *N*-
pentilsulfamoilo, *N*-(5-hidroxipentil)sulfamoilo, *N*-(4,5- dimetiloxazol-2-
il)sulfamoilo, *N*-(ciclopropil)sulfamoilo, *N*-(ciclobutil)sulfamoilo, *N*-(3-
trifluorometilfenil)sulfamoilo, *N*-alilsulfamoilo, *N*-(2-propinil)sulfamoilo, *N*-
metilcarbamoilo, acetamido, mesilamino o mesilo;

q es 0 ó 1;

*R*³ es bromo o cloro;

n es 0 ó 1;

*R*⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 3-butenilo, bencilo, 2-
ftalimidoetilo, 2-aminoetilo, 2-metoxietilo, 2-acetamidoetilo, 2-mesilaminoetilo o
2,2,2-trifluoroetilo;

*R*⁵ y *R*⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo,
isopropilo, trifluorometilo o metoximetilo;

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

9. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

2-{4-[*N*-(ciclopropilmetil)sulfamoil]anilina}-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)pirimidina;

4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[*N*-(2-metoxietil)sulfamoil] anilino}pirimidina;

4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[*N*-(3-metoxipropil)
sulfamoil]anilino}pirimidina;

4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[*N*-(3-etoxipropil)sulfamoil] anilino}pirimidina;

107322

4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclopropilmetil)sulfamoil)
anilino]pirimidina;

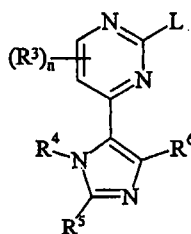
4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclobutilsulfamoil)anilino
]pirimidina;

y 4-(1-isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-ciclobutilsulfamoil)anilina]pirimidina;
o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

10. 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 reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en asociación
en un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

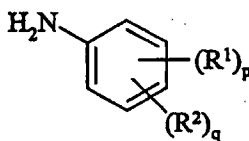
11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o un
éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1,
R2, R3, R4, R5, R6, n, p y q son, a menos que se especifique lo contrario, como
se definen en la reivindicación 1; el proceso comprende:

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



(II)

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

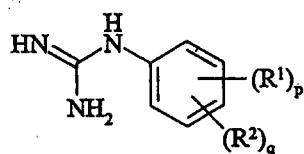


(III)

O

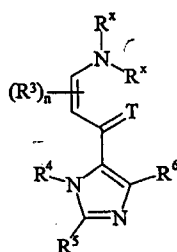
Proceso b) reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

108
323



(IV)

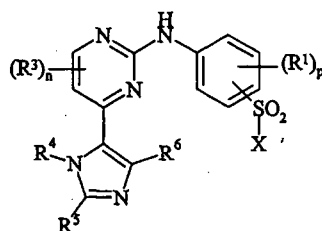
con un compuesto de fórmula (V)



(V)

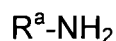
en donde T es O o S; Rx puede ser el mismo o diferente y se selecciona de C1-6 alquilo; o

Proceso c) para compuestos de fórmula (I) donde R2 es sulfamoilo o un grupo Ra-Rb, y Rb es -NHSO2-, reaccionar una pirimidina de fórmula (VI)



(VI)

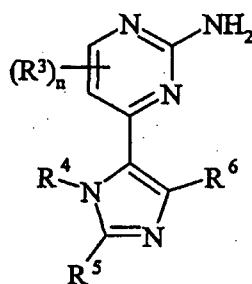
en donde X es un grupo desplazable, con una amina de fórmula (VII)



(VII)

o

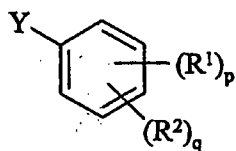
Proceso d) para compuestos de fórmula (I), reaccionar una pirimidina de fórmula (VIII)



(VIII)

109
324

con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en donde Y es un grupo desplazable;

y luego opcionalmente:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) remover cualquier grupo protector;
- iii) formar una sal o un ester hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable.

D1
325

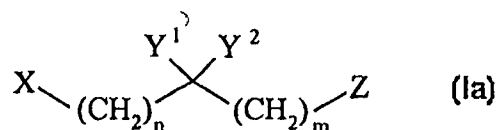
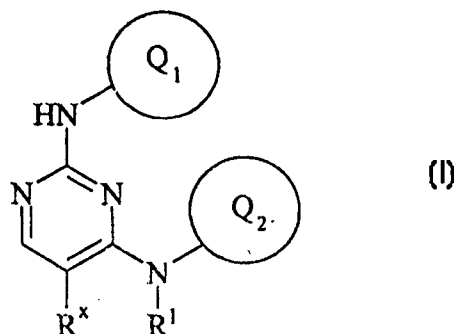
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 239/48, 401/12, 239/50, A61K 31/505, A61P 35/00		A1	(11) International Publication Number: WO 00/39101
			(43) International Publication Date: <u>6 July 2000 (06.07.00)</u>
(21) International Application Number: PCT/GB99/04325 (22) International Filing Date: 20 December 1999 (20.12.99) (30) Priority Data: 9828511.7 24 December 1998 (24.12.98) GB (71) Applicant (for all designated States except US): AS-TRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BRADBURY, Robert, Hugh [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). BREAUULT, Gloria, Anne [US/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). JEWS-BURY, Philip, John [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PEASE, Janet, Elizabeth [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). (74) Agent: BRYANT, Tracey; AstraZeneca UK Limited, Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, 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, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	

(54) Title: PYRIMIDINE COMPOUNDS

(57) Abstract

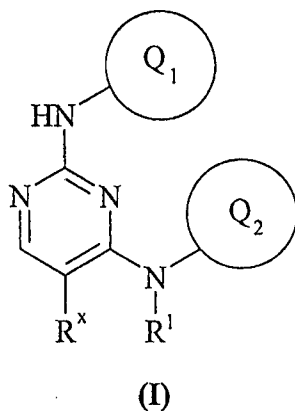
A pyrimidine derivative of formula (I): wherein: R¹ is an optional substituent as defined within; R^x is selected from halo, hydroxy, nitro, amino, cyano, mercapto, carboxy, sulphamoyl, formamido, ureido or carbamoyl or a group of formula (Ib): A-B-C- as defined within; Q₁ and Q₂ are independently selected from aryl, a 5- or 6-membered monocyclic moiety; and a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic moiety; and one or both of Q₁ and Q₂ bears any available carbon atom one substituent of formula (Ia) as defined within; and Q₁ and Q₂ are optionally further substituted; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof; are useful as anti-cancer agents; and processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are described.



CLAIMS

What we claim is:

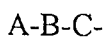
1. A pyrimidine derivative of the formula (I):



wherein:

- R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl [optionally substituted by one or two substituents independently selected from halo, amino, C_{1-4} alkylamino, di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, hydroxy, cyano, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, carbamoyl, $-NHCOC_{1-4}$ alkyl, trifluoromethyl, phenylthio, phenoxy, pyridyl, morpholino], benzyl, 2-phenylethyl, C_{3-5} alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent, or one phenyl substituent], N -phthalimido- C_{1-4} alkyl, C_{3-5} alkynyl [optionally substituted by one phenyl substituent] and C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl;
- wherein any phenyl or benzyl group in R^1 is optionally substituted by up to three substituents independently selected from halo, hydroxy, nitro, amino, C_{1-3} alkylamino, di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, cyano, trifluoromethyl, C_{1-3} alkyl [optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from halo, cyano, amino, C_{1-3} alkylamino, di- $(C_{1-3}$ alkyl)amino, hydroxy and trifluoromethyl], C_{3-5} alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C_{3-5} alkynyl, C_{1-3} alkoxy, mercapto, C_{1-3} alkylthio, carboxy, C_{1-3} alkoxycarbonyl;

R^x is selected from halo, hydroxy, nitro, amino, cyano, mercapto, carboxy, sulphamoyl, formamido, ureido or carbamoyl or a group of formula (Ib):



(Ib)

wherein:

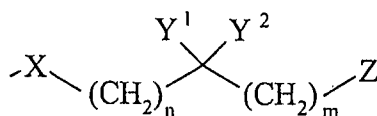
A is C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl, wherein said C₁₋₆alkyl, C₃₋₆alkenyl and C₃₋₆alkynyl are optionally substituted by one or more substituents selected from halo, nitro, cyano, amino, hydroxy, mercapto, carboxy, formamido, ureido, C₁₋₃alkylamino, di-(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkoxy, trifluoromethyl,

- 5 C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, heterocycle or heteroaryl; wherein any phenyl, C₃₋₈cycloalkyl, heterocycle or heteroaryl may be optionally substituted by one or more halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, formamido, ureido, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, C₁₋₄alkylamino, di-(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkanoylamino,
- 10 N-C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄alkoxycarbonyl;

B is -O-, -S-, -C(O)-, -NH-, -N(C₁₋₄alkyl)-, -C(O)NH-, -C(O)N(C₁₋₄alkyl)-, -NHC(O)-, -N(C₁₋₄alkyl)C(O)- or B is a direct bond;

C is C₁₋₄alkylene or a direct bond;

- 15 Q₁ and Q₂ are independently selected from aryl, a 5- or 6-membered monocyclic moiety (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur); and a 9- or 10-membered bicyclic heterocyclic moiety (linked via a ring carbon atom and containing one or two nitrogen heteroatoms and optionally containing a further one or two heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and
- 20 sulphur);
- and one or both of Q₁ and Q₂ bears on any available carbon atom one substituent of the formula (Ia) and Q₂ may optionally bear on any available carbon atom further substituents of the formula (Ia):



(Ia)

[provided that when present in Q₁ the substituent of formula (Ia) is not adjacent to the -NH-link];

wherein:

- X is -CH₂-, -O-, -NH-, -NR^y- or -S- [wherein R^y is C₁₋₄alkyl, optionally substituted by
- 30 one substituent selected from halo, amino, cyano, C₁₋₄alkoxy or hydroxy];

Y^1 is H, C_{1-4} alkyl or as defined for Z;

Y^2 is H or C_{1-4} alkyl;

Z is R^aO- , R^bR^cN- , R^dS- , $R^eR^fNNR^g-$, a nitrogen linked heteroaryl or a nitrogen linked heterocycle [wherein said heterocycle is optionally substituted on a ring carbon or a ring nitrogen by C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkanoyl] wherein R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f and R^g are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{3-8} cycloalkyl, and wherein said C_{1-4} alkyl and C_{2-4} alkenyl are optionally substituted by one or more phenyl;

n is 1, 2 or 3;

m is 1, 2 or 3;

- 10 and Q_1 may optionally bear on any available carbon atom up to four substituents independently selected from halo, thio, nitro, carboxy, cyano, C_{2-4} alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C_{2-4} alkynyl, C_{1-5} alkanoyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkyl, hydroxy- C_{1-3} alkyl, fluoro- C_{1-4} alkyl, amino- C_{1-3} alkyl, C_{1-4} alkylamino- C_{1-3} alkyl, di-(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-3} alkyl, cyano- C_{1-4} alkyl,
- 15 C_{2-4} alkanoyloxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} alkoxy- C_{1-3} alkyl, carboxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl- C_{1-4} alkyl, carbamoyl- C_{1-4} alkyl, N - C_{1-4} alkylcarbamoyl- C_{1-4} alkyl, N,N -di-(C_{1-4} alkyl)-carbamoyl- C_{1-4} alkyl, pyrrolidin-1-yl- C_{1-3} alkyl, piperidino- C_{1-3} alkyl, piperazin-1-yl- C_{1-3} alkyl, morpholino- C_{1-3} alkyl, thiomorpholino- C_{1-3} alkyl, imidazo-1-yl- C_{1-3} alkyl, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, C_{1-4} alkylthio,
- 20 C_{1-4} alkylsulphanyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, hydroxy C_{2-4} alkylthio, hydroxy C_{2-4} alkylsulphanyl, hydroxy C_{2-4} alkylsulphonyl, ureido, N' -(C_{1-4} alkyl)ureido, N',N' -di-(C_{1-4} alkyl)ureido, N' -(C_{1-4} alkyl)- N' -(C_{1-4} alkyl)ureido, N',N' -di-(C_{1-4} alkyl)- N' -(C_{1-4} alkyl)ureido, carbamoyl, N -(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N -di-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{2-4} alkanoylamino, sulphamoyl, N -(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl,
- 25 N,N -di-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl;
- and also independently, or where appropriate in addition to, the above substituents, Q_1 may optionally bear on any available carbon atom up to two further substituents independently selected from C_{3-8} cycloalkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl, phenyl- C_{1-4} alkoxy, phenylthio, phenyl, naphthyl, benzoyl, benzimidazol-2-yl, phenoxy and a 5- or 6-membered aromatic heterocycle
- 30 (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulphur and nitrogen); wherein said naphthyl, phenyl, benzoyl, phenoxy, 5- or

6-membered aromatic heterocyclic substituents and the phenyl group in said phenyl-C₁₋₄alkyl, phenylthio and phenyl-C₁₋₄alkoxy substituents may optionally bear up to five substituents independently selected from halo, C₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkoxy;

and Q₂ may optionally bear on any available carbon atom up to four substituents

- 5 independently selected from halo, hydroxy, thio, nitro, carboxy, cyano, C₂₋₄alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C₂₋₄alkynyl, C₁₋₃alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkyl, hydroxy-C₁₋₃alkyl, fluoro-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₃alkyl, C₁₋₄alkylamino-C₁₋₃alkyl, di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₃alkyl, cyano-C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkanoyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₃alkyl, carboxy-C₁₋₄alkyl,
- 10 C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₄alkyl, carbamoyl-C₁₋₄alkyl, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)-carbamoyl-C₁₋₄alkyl, pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperidino-C₁₋₃alkyl, piperazin-1-yl-C₁₋₃alkyl, morpholino-C₁₋₃alkyl, thiomorpholino-C₁₋₃alkyl, imidazo-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, C₁₋₄alkoxy, cyano-C₁₋₄alkoxy, carbamoyl-C₁₋₄alkoxy, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkoxy,
- 15 N,N-di-(C₁₋₄alkyl)-carbamoyl-C₁₋₄alkoxy, 2-aminoethoxy, 2-C₁₋₄alkylaminoethoxy, 2-di-(C₁₋₄alkyl)aminoethoxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₄alkoxy, halo-C₁₋₄alkoxy, 2-hydroxyethoxy, C₂₋₄alkanoyloxy-C₂₋₄alkoxy, 2-C₁₋₄alkoxyethoxy, carboxy-C₁₋₄alkoxy, 2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy, 2-piperidino-ethoxy, 2-piperazin-1-yl-ethoxy, 2-morpholino-ethoxy, 2-thiomorpholino-ethoxy, 2-imidazo-1-yl-ethoxy, C₃₋₅alkenyloxy, C₃₋₅alkynyloxy,
- 20 C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, hydroxyC₂₋₄alkylthio, hydroxyC₂₋₄alkylsulphinyl, hydroxyC₂₋₄alkylsulphonyl, ureido, N'-(C₁₋₄alkyl)ureido, N',N'-di-(C₁₋₄alkyl)ureido, N'-(C₁₋₄alkyl)-N-(C₁₋₄alkyl)ureido, N',N'-di-(C₁₋₄alkyl)-N-(C₁₋₄alkyl)ureido, carbamoyl, N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, amino, C₁₋₄alkylamino, di-(C₁₋₄alkyl)amino, C₂₋₄alkanoylamino,
- 25 sulphamoyl, N-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, and also independently, or where appropriate in addition to, the above optional substituents, Q₂ may optionally bear on any available carbon atom up to two further substituents independently selected from C₃₋₈cycloalkyl, phenyl-C₁₋₄alkyl, phenyl-C₁₋₄alkoxy, phenylthio, phenyl, naphthyl, benzoyl, phenoxy, benzimidazol-2-yl, and a 5- or 6-membered aromatic
- 30 heterocycle (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulphur and nitrogen); wherein said naphthyl, phenyl,

benzoyl, phenoxy, 5- or 6-membered aromatic heterocyclic substituents and the phenyl group in said phenyl-C₁₋₄alkyl, phenylthio and phenyl-C₁₋₄alkoxy substituents may optionally bear one or two substituents independently selected from halo, C₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

5

2. A pyrimidine derivative according to claim 1 wherein R¹ is hydrogen, methyl, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH=CHBr, -CH₂CH=CHPh; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

10 3. A pyrimidine derivative according to claims 1 or 2 wherein R^x is selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, amino, cyano, carboxy, methyl, methoxy, ethoxy, ethoxymethyl, vinyl, allyloxymethyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethoxymethyl, 4-hydroxybutoxymethyl, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, ureidomethyl, formamidomethyl, methylaminomethyl, isopropylaminocarbonyl, phenyl, benzyl, phenethyl, benzoylamino, 15 4-phenylbutyryl, 2-phenylvinyl (optionally substituted by fluoro), benzyloxymethyl, cyclohexyloxymethyl, 3-cyclopentylpropionyl, morpholino, furyl, imidazolylmethyl, isoxazolyloxymethyl (optionally substituted by methyl), quinolinylaminomethyl, benzothienylaminomethyl, pyrazolylaminomethyl, isoxazolylaminomethyl, thiazolylthiomethyl and tetrazolylthiomethyl; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* 20 hydrolysable ester thereof.

4. A pyrimidine derivative according to any one of claims 1 to 3 wherein Q₁ and Q₂ are selected from phenyl, pyridyl, indanyl, indazolyl, indolyl, quinolyl, pyrazolyl or thiazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

25

5. A pyrimidine derivative according to any one of claims 1 to 4 wherein the substituent of formula (Ia) is 3-amino-2-hydroxypropoxy, 3-methylamino-2-hydroxypropoxy, 3-dimethylaminopropoxy, 3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy, 3-ethylamino-2-hydroxypropoxy, 3-diethylaminopropoxy, 3-isopropylaminopropoxy, 30 3-isopropylamino-2-hydroxypropoxy, 3-isopropylamino-2-hydroxy-2-methylpropoxy, 3-isobutylamino-2-hydroxypropoxy, 3-*t*-butylamino-2-hydroxypropoxy,

5-bromo-2-{4-[3-(isopropylamino)propoxy]anilino}-4-anilinopyrimidine;

5-bromo-2-{4-[3-(imidazol-1-yl)propoxy]anilino}-4-(6-methylpyrid-2-ylamino)pyrimidine;

or

4-anilino-5-bromo-2-{4-[2-hydroxy-2-methyl-3-(isopropylamino)propoxy]anilino}pyrimidine

5 or pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

10. A pyrimidine derivative according to any one of claims 1 to 8 which is:

5-bromo-2-{4-[2-hydroxy-3-(*N,N*-dimethylamino)propoxy]anilino}-4-(4-chloroanilino)pyrimidine; or

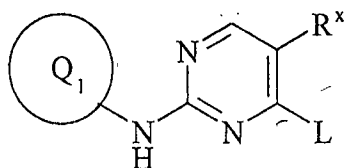
10 5-bromo-2-{4-[2-hydroxy-3-(*N,N*-dimethylamino)propoxy]anilino}-4-[*N*-(4,4,4-trifluorobutyl)anilino]pyrimidine;

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

11. A process for preparing a pyrimidine derivative of the formula (I) which comprises

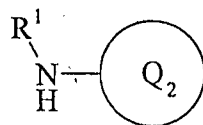
15 of:-

a) reacting a pyrimidine of formula (II):



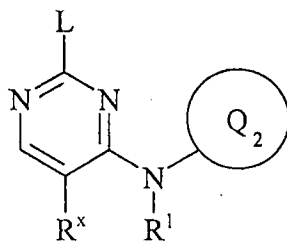
(II)

wherein L is a displaceable group, with a compound of formula (III):



(III)

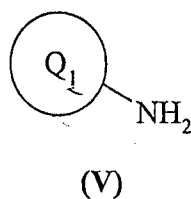
b) reaction of a pyrimidine of formula (IV):



(IV)

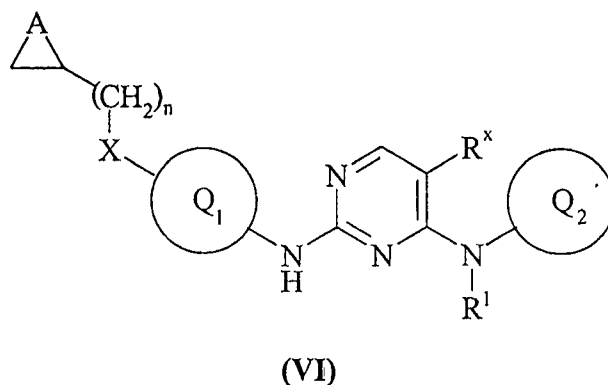
- 130 -

wherein L is a displaceable group, with a compound of formula (V):



c) for compounds of formula (I) where n is 1, 2 or 3, m = 1, Y² is H and Y¹ is OH, NH₂ or SH

5 by reaction of a 3-membered heteroalkyl ring of formula (VI):



wherein A is O, S or NH; with a nucleophile of formula (VII):

Z-D

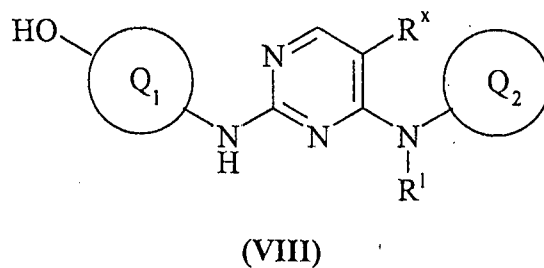
10

(VII)

wherein D is H or a suitable counter-ion;

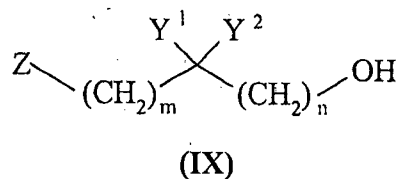
d) for compounds of formula (I) where X is oxygen:

by reaction of an alcohol of formula (VIII):



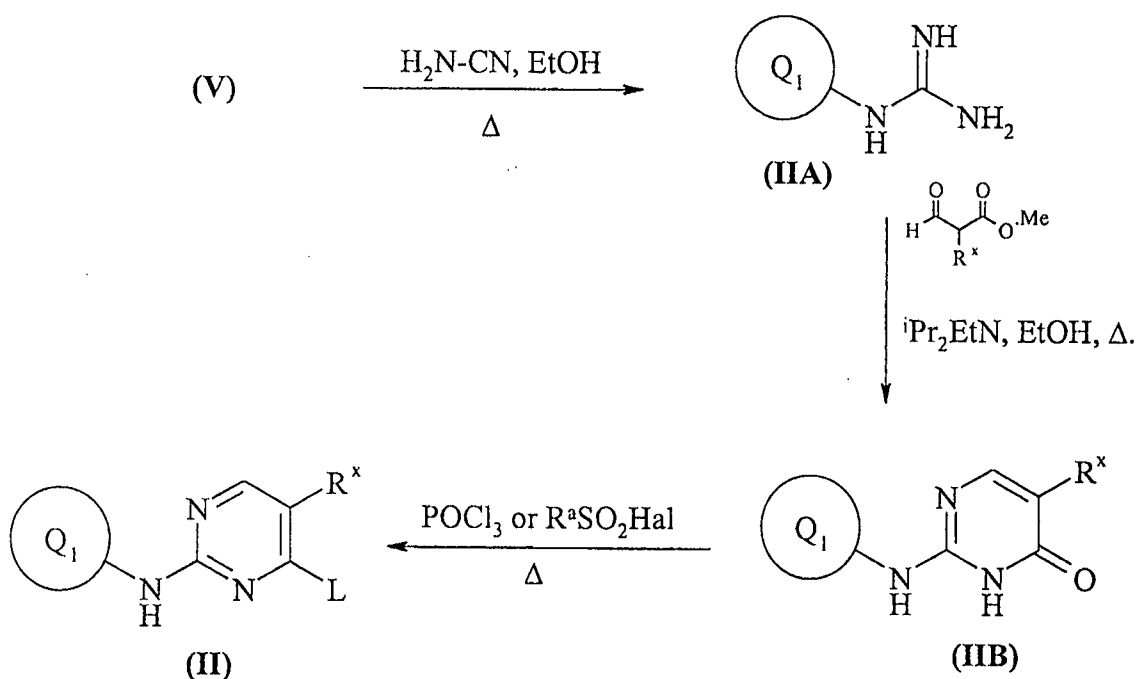
15

with an alcohol of formula (IX):



e) for compounds of formula (I) wherein X is -CH₂-, -O-, -NH- or -S-, Y¹ is OH, Y² is H and

20 m is 2 or 3; reaction of a compound of formula (X):



wherein R^a is an optionally substituted alkyl or aryl group and L is a displaceable group as defined above. Preferably R^a is methyl, ethyl or p-tolyl.

Anilines of formula (III) are commercially available or are prepared by processes

5 known in the art.

Process b)

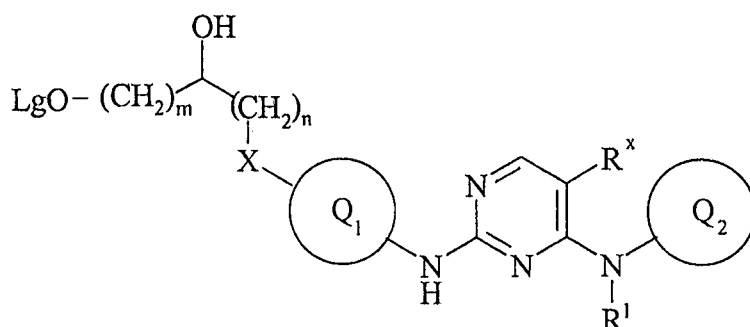
Pyrimidines of formula (IV) and anilines of formula (V) may be reacted together, i) in the presence of a suitable solvent for example a ketone such as acetone or an alcohol such as ethanol or butanol or an aromatic hydrocarbon such as toluene or *N*-methyl pyrrolidine,

10 optionally in the presence of a suitable acid such as those defined above (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 as described above.

Pyrimidines of formula (IV) are prepared according to the following scheme:

- 131 -

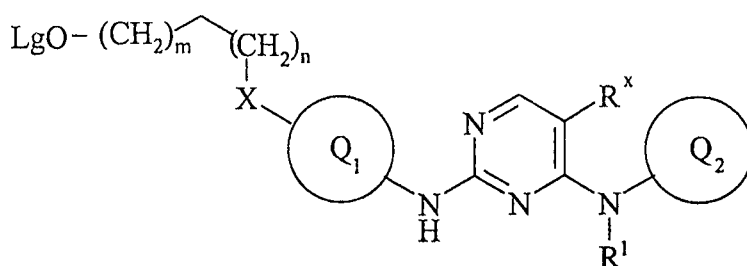


(X)

wherein LgO is a leaving group; with a nucleophile of formula (VII);

f) for compounds of formula (I) wherein X is $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ or $-\text{S}-$; Y^1 and Y^2 are H; n is 1,

2 or 3 and m is 1, 2 or 3; reaction of a compound of formula (XI):

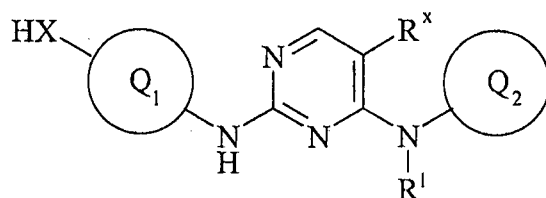


(XI)

wherein LgO is a leaving group; with a nucleophile of formula (VII);

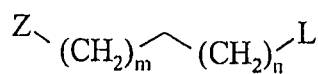
g) for compounds of formula (I) wherein X is $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ or $-\text{S}-$; Y^1 and Y^2 are H; n is 1, 2 or 3

and m is 1, 2 or 3; reaction of a compound of formula (XII):



(XII)

with a compound of formula (XIII)



(XIII)

wherein L is a displaceable group;

h) for compounds of formula (I) in which Z is $\text{HS}-$, by conversion of a thioacetate group in a corresponding compound;

335

- 132-

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.

5

12. A method for producing an anti-cancer effect in a warm blooded animal which comprises administering to said animal an effective amount of a pyrimidine derivative of the formula (I) according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable salt, or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

10

13. The use of a pyrimidine derivative of the formula (I) according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically-acceptable salt, or *in vivo* hydrolysable ester thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-cancer effect in a warm blooded animal.

15

14. A pharmaceutical composition which comprises a pyrimidine derivative of the formula (I) according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, and a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

336
C₃₋₈cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl;
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.

5 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
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
10 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.

15 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, diastereo-isomers and geometric isomers that possess CDK
and/or FAK inhibitory activity.

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

25 According to a further feature of the invention there is provided a pyrimidine
derivative of the formula (I) (as depicted above) wherein:

R¹ is selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl [optionally substituted by one or two
substituents independently selected from halo, amino, C₁₋₄alkylamino, di-(C₁₋₄alkyl)amino,
hydroxy, cyano, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl, carbamoyl, -NHCOC₁₋₄alkyl, trifluoromethyl,
30 phenylthio, phenoxy], benzyl, C₃₋₅alkenyl [optionally substituted by up to three halo

337
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.

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

Many of the intermediates defined herein are novel, for example, those of the formula II and IV and these are provided as a further feature of the invention.

ASSAYS

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

CDK4 Inhibition Assay

20 The following abbreviations have been used :-

HEPES is *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazine-*N'*-(2-ethanesulfonic acid)

DTT is Dithiothreitol

PMSF is Phenylmethylsulfonyl fluoride

The compounds were tested in an *in vitro* kinase assay in 96 well format using
25 Scintillation Proximity Assay (SPA - obtained from Amersham) for measuring incorporation of [γ -33-P]-Adenosine Triphosphate into a test substrate (GST-Retinoblastoma). In each well was placed the compound to be tested (diluted in DMSO and water to correct concentrations) and in control wells either p16 as an inhibitor control or DMSO as a positive control.

Approximately 0.5 μ l of CDK4/Cyclin D1 partially-purified enzyme (amount
30 dependent on enzyme activity) diluted in 25 μ l incubation buffer was added to each well then 20 μ l of GST-Rb/ATP/ATP33 mixture (containing 0.5 μ g GST-Rb and 0.2 μ M ATP and

citrate buffer with sodium perborate (PCSB) capsule (Sigma P4922) per 100ml distilled water), was added to each well. Plates were then incubated for 20-60 minutes at room temperature until the absorbance value of the "no compound" control wells, measured at 405nm using a plate reading spectrophotometer, was approximately 1.0.

5 Dose response curves were generated from the absorbance readings using Origin Software. Compounds were ranked for potency using the Inhibitory Concentration 50 (IC₅₀), as defined by Origin Software analysis.

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) in the
10 above assays may be demonstrated at IC₅₀ concentrations or doses in the range 250 μ M to 1nM.

When tested in the above *in vitro* assay the CDK4 inhibitory activity of Example 3 was measured as IC₅₀ = 0.07 μ M and that of Example 5 as IC₅₀ = 0.02 μ M. When tested in the above *in vitro* assay the FAK inhibitory activity of Example 6 was measured as IC₅₀ =
15 0.032 μ M and that of Example 220 as IC₅₀ = 0.07 μ M.

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. For example, further details may be found in the following references:-

- a) Attenuation of the Expression of the Focal Adhesion Kinase induces Apoptosis in Tumor
20 Cells. Xu L-h et al. Cell Growth & Differentiation (1996) 7, p413-418;
- b) The COOH-Terminal Domain of the Focal Adhesion Kinase Induces Loss of Adhesion and Cell Death in Human Tumour Cells. Xu L-h et al. Cell Growth & Differentiation (1998) 9, p999-1005;
- c) Inhibition of pp125-FAK in Cultured Fibroblasts Results in Apoptosis. Hungerford J.E et
25 al. The Journal of Cell Biology (1996) 135, p1383-1390;
- d) Inhibition of Focal Adhesion Kinase (FAK) Signalling in Focal Adhesions Decreases Cell Motility and Proliferation. Gilmore A.P and Romer L.H. Molecular Biology of the Cell (1996) 7, p1209-1224.

Inhibition of cell growth may be measured by staining cells with Sulforhodamine B
30 (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

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 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 pyrimidine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have found that the pyrimidine derivatives 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 (without being bound by theory) is believed to arise from their (G1-S phase) CDK inhibitory properties. The compounds are also effective inhibitors of FAK. 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 and/or FAK enzymes, i.e. the compounds may be used to produce a CDK and/or FAK 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 and/or migration of malignant cells characterised by inhibition of CDK and/or FAK enzymes, i.e. the compounds may be used to produce an anti-proliferative/migration effect mediated alone or in part by the inhibition of CDKs and/or FAK. The compounds may also be useful as FAK inhibitors by inducing cell-death (apoptosis). Such a pyrimidine derivative of the invention is expected to possess a wide range of anti-cancer properties as CDKs and/or FAK 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 pyrimidine derivative of the invention will possess anti-cancer activity against these cancers. It is in addition expected that a pyrimidine derivative 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