



03 017999 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03017999 00000000

Folios: 177

Fecha (ano): 2003-03-03 16:45:15

Tramita : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: **S-151 85 Sodertälje, 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: **RAMIRO CASTRO DUQUE**

Dirección: **Cra. 7 No. 16-56 Piso 9**

Teléfono: **380-2200**

Fax: **380-2700**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **Gloria Anne Breault, Nicholas John Newcombe, Andrew Peter Thomas**

Dirección: **Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido (Respectivamente)**

Nacionalidad o Domicilio: **Reino Unido (Respectivamente)**

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/03864

Fecha 30-08-2001

Publicación Internacional No. WO 02/20512 A1

Fecha 14-03-2002

6

Título (54): IMIDAZOLO-5-IL-2-ANILINO-PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA INHIBICIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

7

Clasificación Internacional (51)

C02P 003104 ;

(A61K31/4178)

B1/50

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

05-09-2000

(31) Número de Solicitud

0021726.5

Comprobante de pago No. 03-2003-03-2631

Fecha 03-03-2003

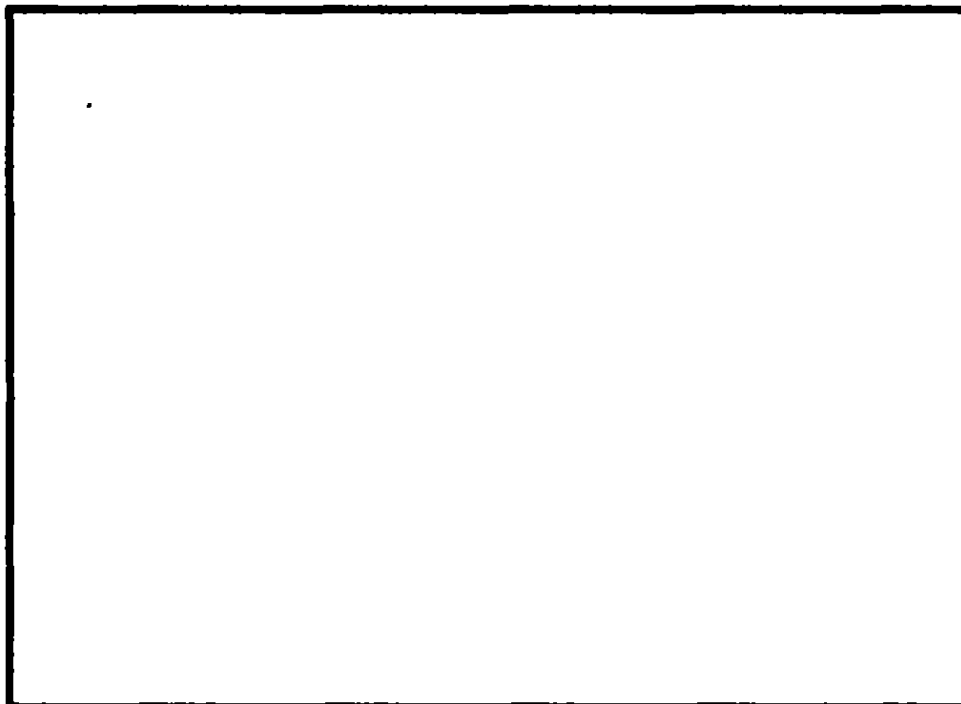
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. \$112.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, el fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



(12) **Salida a consejo de la patente**

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170320 Bogotá, 14 de mayo de 2014

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

מ"ד : 8871457-7
1 : 8871457-2

***** C O N F I D E N T I A L *****

***** C O N F I D E N T I A L *****

SUB: CIERTO ROCE M/L PEEZ

RESPONSIBLE :

RECIBO DE CADA APLICACION AL EXPEDIENTE N.º.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03017995 00000000 Folios: 177
 Fecha (AMD): 2003-03-03 16:45:15
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MT : 0/017/000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 2.427
 FECHA : ENERO 14 DE 2003

******* CONSIDERACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	IMPORTE	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Nº. PAGOS
STASAND : SASTRO LTDA	CONFIRMACION	IMPORTE PAGO	030-00110-E	077369	14/01/2003	22,435,000.00

******* CONCEPTO *******

CONCEPTO	IMPORTE	TOTAL CONCEPTO
1 00000-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	430,000.00
	TOTAL :	430,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1P 7PB
TELEPHONE 020-7837 9883 TELEFAX 020-7837 5804
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

4
5

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

CERTIFICA

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

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

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

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

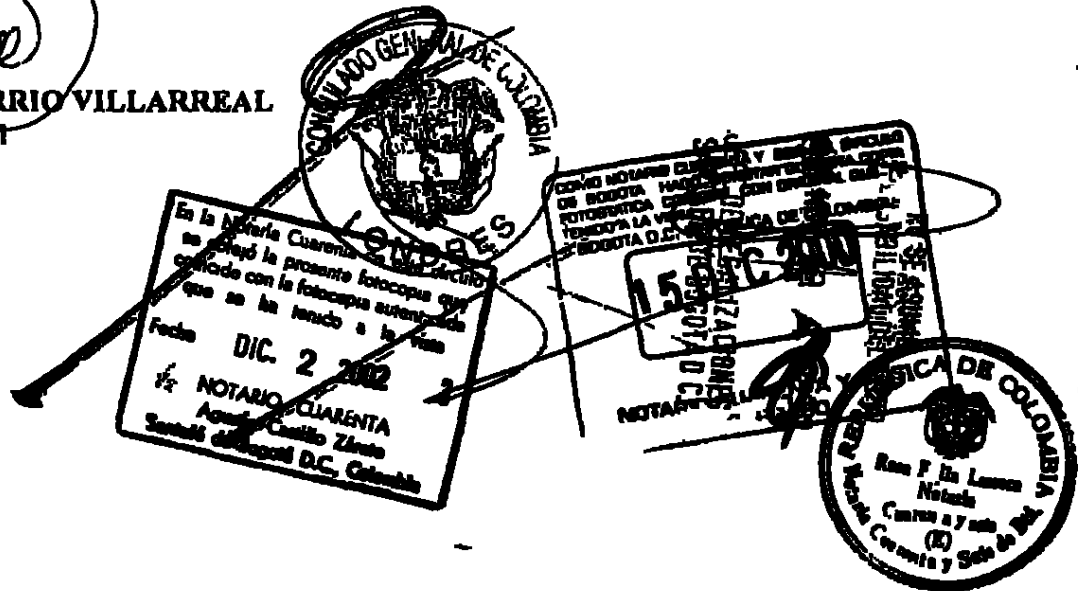
Dado en Londres Inglaterra Gran Bretaña a los quince (15) días del mes de Noviembre de dos mil (2000)

Certificacion No 11 /1722
Derechos US\$ 106 00 CANCELADOS

JAIRO H BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

HUGO NAVARRO ALVARADO
INTERPRETE
Res 1878 Ministerio 1993

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
FOLIO 481834
Firma manuscrita



BRIGARD & CASTRO
SANTAFE DE BOGOTA COLOMBIA

67

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) ASTRAZENECA AB

I (We) ASTRAZENECA AB

Domiciliado(s) en S 151 85 Sodertalje
SUECIA

Domiciled in S 151 85 Sodertalje
SWEDEN

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

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

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

To that effect they hereby empowered to file applications formulate descriptions amendments protests declarations oppositions cancellations nullities appeals and claims to pay taxes quotas and assessments prescribed by law renounce or waive the rights granted or in the process of granting to receive all kinds of documents and valuables giving the respective release of receipt and in general to take before said authorities 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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír transigir comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA domiciliado(s) en la Carrera 7 No 18-56 Piso 9 mis (nuestros) apoderados en Colombia con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA domiciliado(s) in Colombia No 18-56 Piso 9 my (our) attorney(s) in law with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy

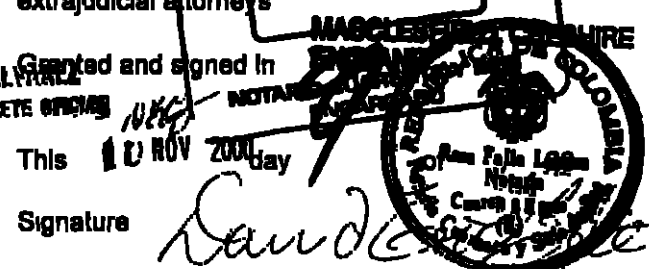
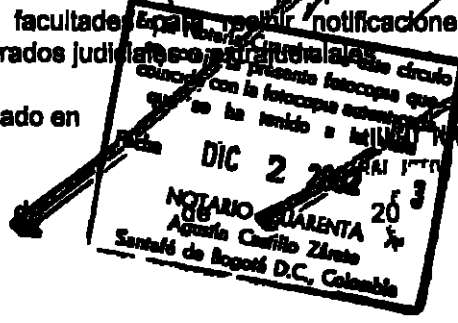
This 10 NOV 2001 day

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name
Title
DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES



CERTIFICAD NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

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

De ASTRAZENECA AB

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que quien(es) declara(n) que otorgan el presente poder y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

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

DIRECTOR IP SERVICES

of ASTRAZENECA AB

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

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

State of SWEDEN
under date of 3rd JANUARY 2000

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

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this day of
personally appeared before me of

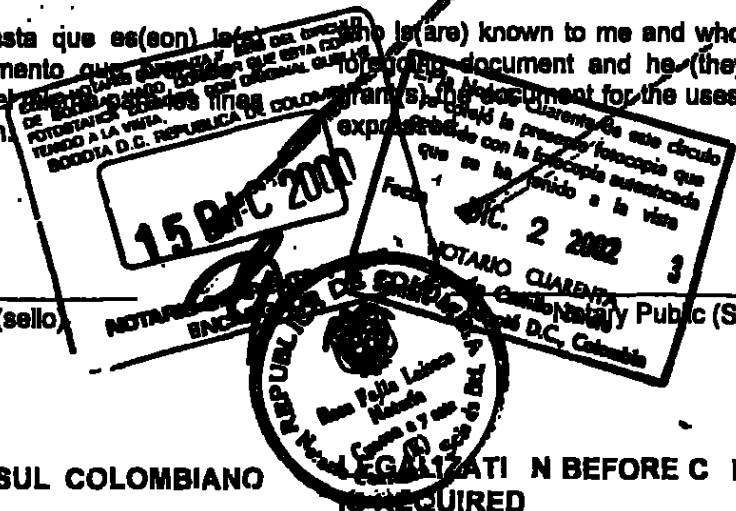
who is (are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grants the document for the uses and purposes therein expressed.

Notario Público (Seal)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO
ES REQUERIDA

LEGALIZATION BEFORE CONSUL COLOMBIANO
IS REQUIRED

NOTARIO ALVARO ALVAREZ
REGISTRACION E INSCRIPCION



98

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No D644894

Date 14 November 2000

This document bears
the signature / seal of J B Hodgson

HUMAN TO ALVAREZ
IRADU INTERPRETE OFICIAL
Res. 144 Miraflores 1999

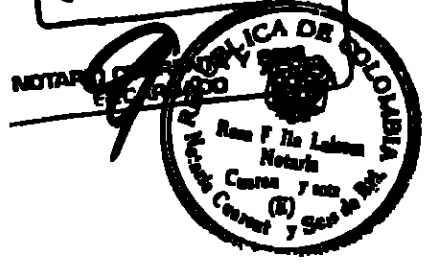
Acting in the capacity of Notary Public

Signed by J Garbrah



For Her Majesty's Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs
En la Notaría Pública de la ciudad de Bogotá, D.C., Colombia, a los 15 días del mes de Diciembre del año 2000, comparecieron los señores J. Garbrah y J. B. Hodgson, quienes en presencia del Notario Público, firmaron el presente documento, el cual se ha leído a la vista de los comparecientes.
D.C. 2 2002
NOTARIO CLARENTE
Agustín Castillo Zárate
Sede de Bogotá D.C., Colombia

COPIA NOTARIO CLARENTE. SERIE DEL ORIGINAL DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTÁTICA COINCIDE CON ORIGINAL QUE ME FUE ENVIADO LA VES.
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
15 DIC 2000



209

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

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

**Firma ilegible (Firmado)
Notario Público
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.**

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

**No. D644894
Fecha...14 de Noviembre del año 2000.....
Este documento porta
la firma/sello de**

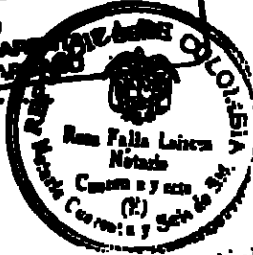
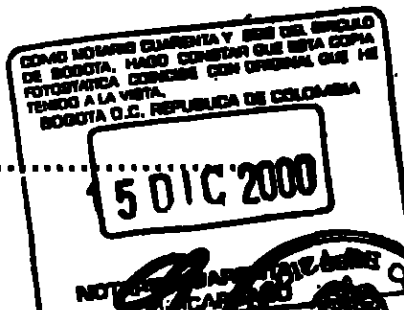
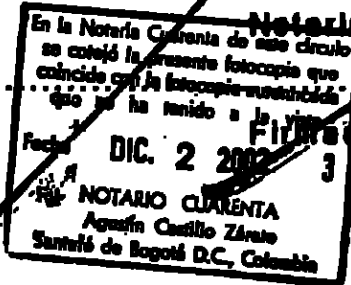
actuando en la capacidad de

J. B. Hodgson

Notario Público

Firmado por: J. Garbrah

Firma ilegible (firmado)



**HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 1076 Miraflores 1995**

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

SELLO EN RELIEVE.

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

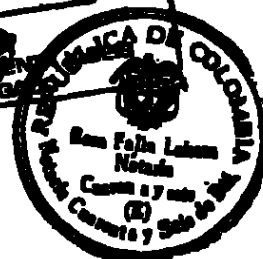
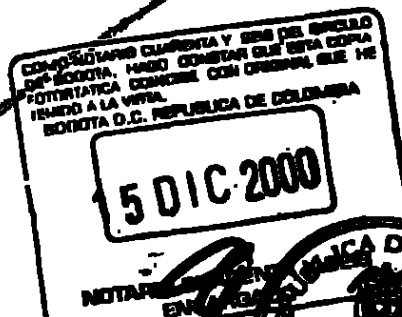
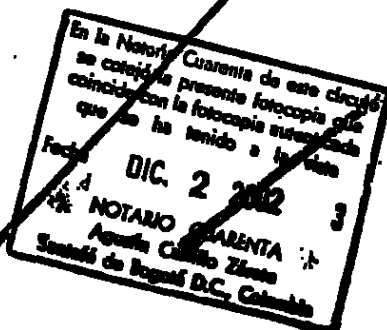
+++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11/1722 de
fecha 16 de Noviembre del año 2000; Autenticación Hecha por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
481834 de fecha 29 de Noviembre del año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

(Pagados Derechos por valor de \$106.00 Dólares)

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

HUGO NAVARRO ALVAREZ
HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Bm. 1876 Ministerio 1983

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



11

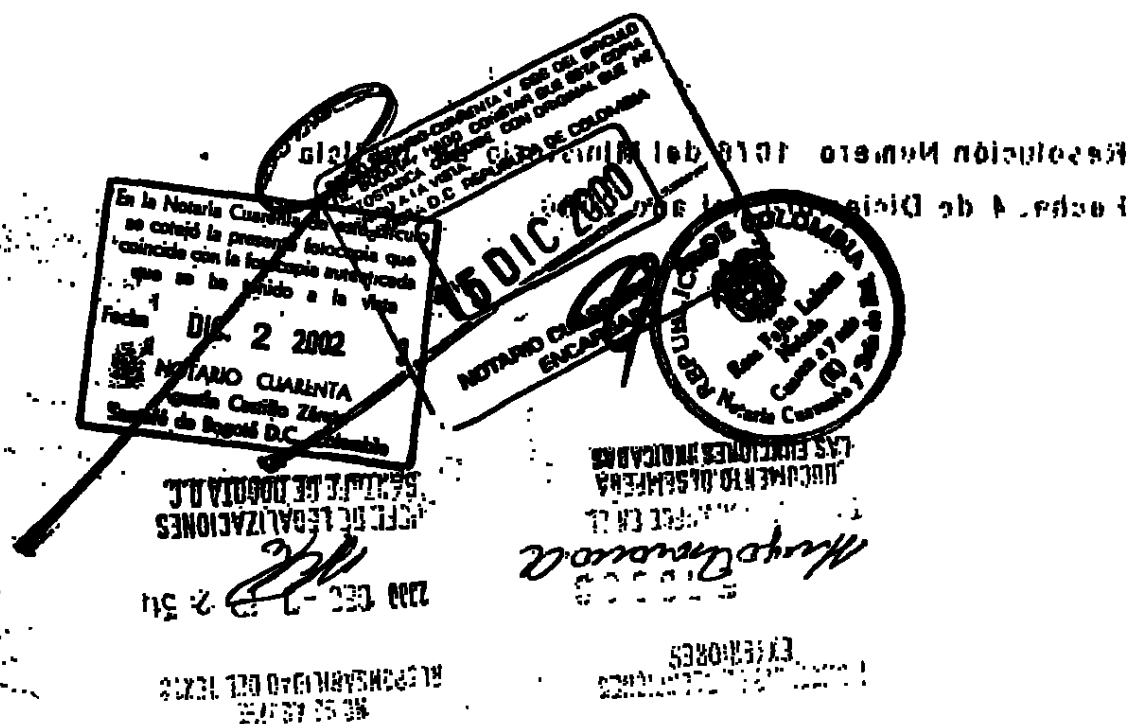
Por el Secretario de Estado Principal de
su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero

SELO EN RELIEVE

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

+++++
EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11173 de
fecha 15 de Noviembre del año 2000; Autenticación hecha por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
431634 de fecha 23 de Noviembre del año 2000.

(Pagados Dólares por valor de \$100.00 Dólares)
+++++
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20512 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 403/04, A61P 35/02
- (21) International Application Number: PCT/GB01/03864
- (22) International Filing Date: 30 August 2001 (30.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0021726.5 5 September 2000 (05.09.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertalje (SE).
- (71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BREAUULT, Gloria, Anne [US/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). NEWCOMBE, Nicholas, John [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). THOMAS, Andrew, Peter [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (74) Agents: NELSON, Michael, Andrew et al.; AstraZeneca, Global Intellectual Property, Mereside, Alderly Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, 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, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMIDAZOLO-5-YL-2-ANILINO-PYRIMIDINES AS AGENTS FOR THE INHIBITION OF THE CELL PROLIFERATION

(57) Abstract: Compounds of the formula (I): wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, p, q, and n are as defined within and a pharmaceutically acceptable salts and in vivo hydrolysable esters are described. Also described are processes for their preparation and their use as medicaments, particularly medicaments for producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man.

WO 02/20512 A1

IMIDAZOLO-5-YL-2-ANILINO-PYRIMIDINES AS AGENTS FOR THE INHIBITION OF THE CELL PROLIFERATION

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

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

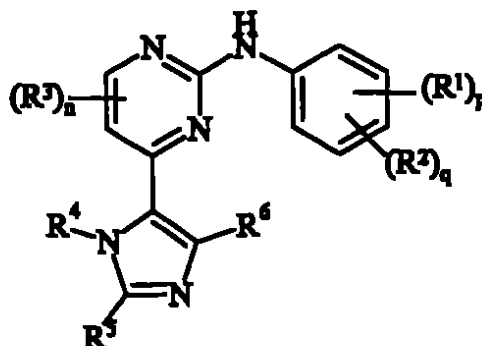
The recent convergence of oncogene and tumour suppressor gene research has identified regulation of entry into the cell cycle as a key control point of mitogenesis in tumours. Moreover, CDKs appear to be downstream of a number of oncogene signalling pathways. Disregulation of CDK activity by upregulation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

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

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

acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation.

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



(I)

wherein:

R^1 is halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl;

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

R^2 is sulhamoyl or a group R^a-R^b ;

q is 0-2; wherein the values of R^2 may be the same or different; and wherein $p + q = 0-5$;

15 R^3 is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulhamoyl, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkanoyl, N -(C_{1-3} alkyl)amino, N,N -(C_{1-3} alkyl)₂amino, C_{1-3} alkanoylamino, N -(C_{1-3} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-3} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-3} alkylS(O) _{a} wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-3} alkyl)sulhamoyl or N,N -(C_{1-3} alkyl)₂sulhamoyl; wherein R^3 may be optionally substituted on carbon by one or more R^c ;

20 n is 0 to 2, wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl or a carbon-linked heterocyclic group; wherein R^4 may be optionally substituted on carbon by one or more R^d ; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^a ;

25 R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulhamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl,
N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino,
 C₃₋₈cycloalkyl or a 4-7 membered saturated heterocyclic group; wherein R⁵ and R⁶

5 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R⁶; and
 wherein if said 4-7 membered saturated heterocyclic group contains an -NH- moiety that
 nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^f;

R^a is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl,
 C₃₋₈cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenyl, a heterocyclic group, phenylC₁₋₆alkyl or

10 (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or
 more R^b; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be
 optionally substituted by a group selected from R^b;

R^b is -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- or
 -N(R^m)SO₂-; wherein R^m is hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more R^l
 15 and r is 1-2;

R^d, R^e and R^l are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino,
 carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy,
 C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy,
N-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
 20 *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl,
N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino,
 C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, heterocyclic group, phenylC₁₋₆alkyl-R^o-, (heterocyclic
 group)C₁₋₆alkyl-R^o-, phenyl-R^o- or (heterocyclic group)-R^o-; wherein R^d, R^e and R^l
 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^l; and
 25 wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally
 substituted by a group selected from R^k;

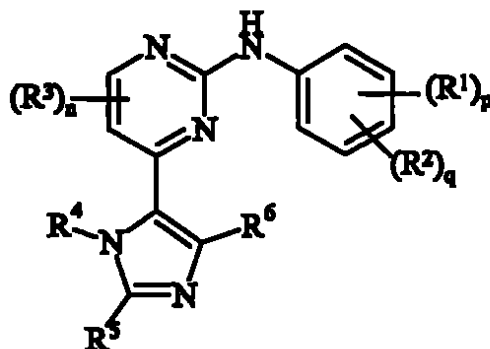
R^o is -O-, -N(R^p)-, -C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^p)- or
 -N(R^p)SO₂-; wherein R^p is hydrogen or C₁₋₆alkyl and s is 0-2;

R^f, R^h, R^k and Rⁿ are independently selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkanoyl,
 30 C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein

R^f , R^h , R^k and R^n independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^l ; and

R^e , R^g , R^i and R^j are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

In another aspect the present invention provides a compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^1 is halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl;

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

R^2 is sulphamoyl or a group R^a-R^b ;

q is 0-2; wherein the values of R^2 may be the same or different; and wherein $p + q = 0-5$;

R^3 is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkanoyl, *N*-(C_{1-3} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂amino, C_{1-3} alkanoylamino, *N*-(C_{1-3} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-3} alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, *N*-(C_{1-3} alkyl)sulphamoyl or *N,N*-(C_{1-3} alkyl)₂sulphamoyl; wherein R^3 may be optionally substituted on carbon by one or more R^e ;

15 16

n is 0 to 2, wherein the values of R^3 may be the same or different;

R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, phenyl or a carbon-linked heterocyclic group; wherein R^4 may be optionally substituted on carbon by one or more R^d ; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be

5 optionally substituted by a group selected from R^a ;

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl,

10 N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) _{a} , wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl,

N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino,

C_{3-8} cycloalkyl or a 4-7 membered saturated heterocyclic group; wherein R^5 and R^6

independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^e ; and wherein if said 4-7 membered saturated heterocyclic group contains an -NH- moiety that

15 nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^f ;

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

C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, phenyl, a heterocyclic group, phenyl C_{1-6} alkyl or

(heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^b ; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be

20 optionally substituted by a group selected from R^h ;

R^b is -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O) _{r} -, -SO₂N(R^m)- or -N(R^m)SO₂-;

wherein R^m is hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by one or more R^i and r is 1-2;

R^d , R^e and R^i are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino,

carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy,

25 C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino,

C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) _{a} ,

wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl,

C_{1-6} alkylsulphonylamino, C_{3-8} cycloalkyl, phenyl, heterocyclic group, phenyl- R^g - or

(heterocyclic group)- R^g -; wherein R^d , R^e and R^i independently of each other may be optionally

30 substituted on carbon by one or more R^j ; and wherein if said heterocyclic group contains an

-NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^k ;

R^s is $-O-$, $-N(R^P)-$, $-C(O)-$, $-N(R^P)C(O)-$, $-C(O)N(R^P)-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^P)-$ or $-N(R^P)SO_2-$; wherein R^P is hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^f , R^h , R^k and R^n are independently selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, carbamoyl, $N-(C_{1-4}$ alkyl)carbamoyl,
 5 $N,N-(C_{1-4}$ alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^f , R^h and R^k independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^l ; and

R^e , R^g , R^i and R^l are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl,
 10 ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N -methyl- N -ethylamino, acetylamino, N -methylcarbamoyl, N -ethylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, N,N -diethylcarbamoyl, N -methyl- N -ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N -methylsulphamoyl, N -ethylsulphamoyl, N,N -dimethylsulphamoyl,
 15 N,N -diethylsulphamoyl or N -methyl- N -ethylsulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, " C_{1-6} alkyl" includes C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkyl, propyl, isopropyl
 20 and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. A similar convention applies to other radicals, for example "phenyl C_{1-6} alkyl" includes phenyl C_{1-4} alkyl, benzyl, 1-phenylethyl and 2-phenylethyl. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

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

A "heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen,
 30 sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a $-C(O)-$, a ring nitrogen atom may optionally bear a C_{1-6} alkyl group and form a quaternary compound or a ring nitrogen and/or

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

A "4-7 membered saturated heterocyclic group" is a saturated monocyclic ring containing 4-7 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. Examples and suitable values of the term "heterocyclic group" are morpholino, piperidyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, 1,2-oxathiolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, homopiperazinyl and tetrahydropyranyl.

An example of "C₁₋₆alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl" include C₁₋₄alkoxycarbonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkoxy" include C₁₋₄alkoxy, C₁₋₃alkoxy, methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2" include C₁₋₄alkylsulphonyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_r wherein r is 1 to 2" include methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkanoyl" include C₁₋₄alkanoyl, propionyl and acetyl.

Examples of "*N*-C₁₋₆alkylamino" include methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino" include di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C₂₋₆alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C₂₋₆alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of

5 "*N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" are *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and

10 methylethylaminocarbonyl. Examples of "C₃₋₈cycloalkyl" are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropyl and cyclohexyl. Examples of "(heterocyclic group)C₁₋₆alkyl" include pyridylmethyl, 3-morpholinopropyl and 2-pyrimid-2-ylethyl. Examples of "C₃₋₈cycloalkylC₁₋₆alkyl" are cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclopropylpropyl and cyclohexylethyl.

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

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

25 An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters,

30 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.

9
12

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
5 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and
10 *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

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

The invention relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula
15 (I) that possess CDK inhibitory activity. In particular the skilled reader will appreciate that when R^4 is hydrogen, the imidazole ring as drawn in formula (I) may tautomerise.

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
20 inhibitory activity.

Preferred values of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n , p and q are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

Preferably R^1 is halo, amino, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy.

25 More preferably R^1 is halo, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy.

Particularly R^1 is chloro, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy.

More particularly R^1 is chloro.

In another aspect of the invention, preferably R^1 is halo, amino, C_{1-6} alkyl or
30 C_{1-6} alkoxy.

In another aspect of the invention, more preferably R^1 is chloro, amino, methyl or methoxy.

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

More preferably p is 0 or 1.

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

In another aspect of the invention, preferably p is 1.

Preferably when p is 1, R¹ is meta or para to the -NH- of the aniline of formula (I).

5 More preferably when p is 1, R¹ is meta to the -NH- of the aniline of formula (I).

Preferably R² is sulphamoyl or a group R^a-R^b-; wherein

R^a is selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenyl, a heterocyclic group, phenylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^k;

10 R^b is -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -SO₂N(R^m)- or -N(R^m)SO₂-; wherein R^m is hydrogen;

R^k is selected from halo, hydroxy, amino, carbamoyl, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy; and

R^j is selected from halo or hydroxy.

More preferably R² is sulphamoyl or a group R^a-R^b-; wherein

15 R^a is selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^k;

R^b is -N(R^m)SO₂-; wherein R^m is hydrogen;

R^k is selected from halo, hydroxy, carbamoyl or C₁₋₆alkoxy; and

20 R^j is selected from hydroxy.

Particularly R² is sulphamoyl, N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulphamoyl, N-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulphamoyl, N-(3-methoxypropyl)sulphamoyl, N-(4-fluorobenzyl)sulphamoyl, N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl, N-propylsulphamoyl, N-(2,3-dihydroxypropyl)sulphamoyl, N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, N-(furan-2-ylmethyl)sulphamoyl, N-(2-hydroxyethyl)sulphamoyl or N-(carbamoylmethyl)sulphamoyl.

25 In another aspect of the invention, preferably R² is sulphamoyl or a group R^a-R^b-; wherein

R^a is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl or a heterocyclic group; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^k;

30 R^b is -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- or -N(R^m)SO₂-; wherein R^m is hydrogen or C₁₋₆alkyl and r is 2;

R^k is selected from halo, hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkylS(O)_n

18 + 19

wherein a is 2, C_{3-8} cycloalkyl, phenyl, heterocyclic group, phenyl C_{1-6} alkyl- R^0 - or (heterocyclic group)- R^0 -; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^1 ;

R^0 is -O-; and

R^1 is selected from halo, hydroxy, methyl or methoxy.

5 In another aspect of the invention, more preferably R^2 is sulphamoyl or a group R^a - R^b -; wherein

R^a is selected from methyl, ethyl, propyl, *t*-butyl, pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, allyl, 2-propynyl, cyclopropyl, cyclobutyl, phenyl or oxazolyl; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^3 ;

10 R^b is - $N(R^m)C(O)$ -, - $C(O)N(R^m)$ -, - $S(O)_2$ -, - $OC(O)N(R^m)SO_2$ -, - $SO_2N(R^m)$ - or - $N(R^m)SO_2$ -; wherein R^m is hydrogen or methyl;

R^3 is selected from fluoro, hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, methyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, ethoxyethoxy, ethoxyethoxyethoxy, *N,N*-dimethylamino, mesyl, cyclopropyl, phenyl, tetrahydrofuranyl, 2-oxopyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, morpholino, piperidinyl, furan, thiazolyl, pyrazinyl, isoxazolyl, tetrahydropyran, pyridyl, benzyloxy, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, wherein R^3 may be optionally substituted on carbon by one or more R^1 ; and

R^1 is selected from fluoro, hydroxy, methyl or methoxy.

In another aspect of the invention, particularly R^2 is sulphamoyl, *N*-(*t*-butoxycarbonyl)sulphamoyl, *N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl, *N*-(fur-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(cyanomethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(carbamoylmethyl)sulphamoyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-(4-fluorobenzyl)sulphamoyl, *N*-(pyridin-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(pyridin-3-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(4-methylthiazol-2-yl)sulphamoyl, *N*-(3-methylisoxazol-5-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(2-methylpyrazin-5-yl)sulphamoyl, *N*-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-hydroxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2,2-trifluoroethyl)sulphamoyl, *N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-mesyloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-benzyloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethoxyethyl)sulphamoyl, *N*-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-piperidin-1-ylethyl)sulphamoyl, *N*-[2-(methoxymethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethyl)sulphamoyl, *N*-(2-pyridin-2-ylethyl)sulphamoyl, *N*-(2-pyridin-4-ylethyl)sulphamoyl, *N*-(2-isoxazol-3-

yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-isothiazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-1,2,5-thiadiazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl, *N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulphamoyl, *N*-(3-methoxypropyl)sulphamoyl, *N*-propylsulphamoyl, *N*-(2,3-dihydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-morpholinopropyl)sulphamoyl, *N*-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]sulphamoyl, *N*-(3,3,3-trifluoropropyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-ethoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(2-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isopropoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isoxazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isothiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-1,2,5-thiadiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(1,1-dimethylpropyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-(3-morpholinopropyl)sulphamoyl, *N*-butylsulphamoyl, *N*-*t*-butylsulphamoyl, *N*-(2-hydroxybutyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-*t*-butylsulphamoyl, *N*-pentylsulphamoyl, *N*-(5-hydroxypentyl)sulphamoyl, *N*-(4,5-dimethyloxazol-2-yl)sulphamoyl, *N*-(cyclopropyl)sulphamoyl, *N*-(cyclobutyl)sulphamoyl, *N*-(3-trifluoromethylphenyl)sulphamoyl, *N*-allylsulphamoyl, *N*-(2-propynyl)sulphamoyl, *N*-methylcarbamoyl, acetamido, mesylamino or mesyl.

In another aspect of the invention, more particularly R^2 is *N*-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2,2-trifluoroethyl)sulphamoyl, *N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl, *N*-(3-methoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(cyclopropyl)sulphamoyl or *N*-(cyclobutyl)sulphamoyl.

Preferably q is 0 or 1.

In one aspect of the invention, preferably q is 0.

In another aspect of the invention, preferably q is 1.

Preferably when q is 1, R^2 is meta or para to the -NH- of the aniline of formula (I).

More preferably when q is 1, R^2 is para to the -NH- of the aniline of formula (I).

Preferably $p + q = 0-3$.

More preferably $p + q$ is 0-2.

Particularly $p + q$ is 0 or 1.

In one aspect of the invention, preferably $p + q$ is 0.

In another aspect of the invention, preferably $p + q$ is 1.

Preferably R^3 is halo.

More preferably R^3 is bromo.

In another aspect of the invention preferably R^3 is bromo or chloro.

Preferably n is 0 or 1.

19

In one aspect of the invention, more preferably n is 0.

In another aspect of the invention, more preferably n is 1.

Preferably when n is 1, R³ is in the 5-position of the pyrimidine ring.

Preferably R⁴ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl; wherein R⁴ may be
5 optionally substituted on carbon by one or more R^d; wherein R^d is as defined herein before.

More preferably R⁴ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein R⁴ may be optionally substituted
on carbon by one or more R^d;

R^d is selected from amino, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoylamino, C₁₋₆alkylsulphonylamino,
phenyl, heterocyclic group, or (heterocyclic group)-R^o; wherein R^d may be optionally
10 substituted on carbon by one or more Rⁱ;

R^o is -C(O)N(R^p)-; wherein R^p is hydrogen; and

Rⁱ is halo.

Particularly R⁴ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein R⁴ may be optionally substituted on
carbon by one or more R^d;

15 R^d is selected from amino, C₁₋₆alkoxy, phenyl or heterocyclic group.

More particularly R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, benzyl, 2-phthalimidoethyl, 2-
aminoethyl or 2-methoxyethyl.

Particularly preferred R⁴ is methyl or ethyl.

In another aspect of the invention, preferably R⁴ is hydrogen, C₁₋₆alkyl or C₂₋₆alkenyl;
20 wherein R⁴ may be optionally substituted on carbon by one or more R^d; wherein

R^d is selected from halo, amino, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoylamino,
C₁₋₆alkylsulphonylamino, phenyl or heterocyclic group.

In another aspect of the invention, more preferably R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl,
isopropyl or 3-butenyl; wherein R⁴ may be optionally substituted on carbon by one or more
25 R^d; wherein

R^d is selected from fluoro, amino, methoxy, acetamido, mesylamino, phenyl or
phthalimido.

In another aspect of the invention, particularly R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl,
isopropyl, 3-butenyl, benzyl, 2-phthalimidoethyl, 2-aminoethyl, 2-methoxyethyl, 2-
30 acetamidoethyl, 2-mesylaminoethyl or 2,2,2-trifluoroethyl.

In another aspect of the invention, more particularly R⁴ is methyl, ethyl or isopropyl.

Preferably R⁵ and R⁶ are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl.

More preferably R⁵ and R⁶ are independently selected from hydrogen or methyl.

Particularly R^5 is selected from hydrogen or methyl and R^6 is hydrogen.

In another aspect of the invention, preferably R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^5 and R^6 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^6 ; wherein

5 R^6 is selected from halo or methoxy.

In another aspect of the invention, more preferably R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, methyl, ethyl or isopropyl; wherein R^5 and R^6 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^6 ; wherein

R^6 is selected from fluoro or methoxy.

10 In another aspect of the invention, more preferably R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, trifluoromethyl or methoxymethyl.

In another aspect of the invention, more preferably R^5 is methyl or isopropyl and R^6 is hydrogen.

Therefore in another aspect of the invention, there is provided a compound of formula

15 (I) (as depicted above) wherein:

R^1 is chloro;

p is 0 or 1;

R^2 is sulphamoyl or a group R^a-R^b ;

R^a is selected from C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{1-6} alkyl or

20 (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^6 ;

R^b is $-N(R^m)SO_2$; wherein R^m is hydrogen;

R^b is selected from halo, hydroxy, carbamoyl or C_{1-6} alkoxy;

R^l is selected from hydroxy;

25 q is 0 or 1;

$p + q$ is 0 or 1;

n is 0;

R^4 is hydrogen or C_{1-6} alkyl; wherein R^4 may be optionally substituted on carbon by one or more R^6 ;

30 R^d is selected from amino, C_{1-6} alkoxy, phenyl or heterocyclic group; and

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

20

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

R^1 is chloro;

p is 0 or 1; and when p is 1, R^1 is meta to the -NH- of the aniline of formula (I);

5 R^2 is sulphamoyl, *N*-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulphamoyl, *N*-(3-methoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(4-fluorobenzyl)sulphamoyl, *N*-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl, *N*-propylsulphamoyl, *N*-(2,3-dihydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-(furan-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(2-hydroxyethyl)sulphamoyl or *N*-(carbamoylmethyl)sulphamoyl;

10 q is 0 or 1; and when q is 1, R^2 is para to the -NH- of the aniline of formula (I);

$p + q$ is 1;

n is 0;

R^4 is methyl or ethyl; and

R^5 is selected from hydrogen or methyl and R^6 is hydrogen;

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

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

R^1 is halo, amino, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

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

20 R^2 is sulphamoyl or a group R^a-R^b ; wherein

R^a is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl or a heterocyclic group; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^s ;

R^b is $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ or $-N(R^m)SO_2-$; wherein R^m is hydrogen or C_{1-6} alkyl and r is 2;

25 R^s is selected from halo, hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 2, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl, heterocyclic group, phenyl C_{1-6} alkyl- R^o - or (heterocyclic group)- R^o -; wherein R^s may be optionally substituted on carbon by one or more R^j ;

R^o is -O-;

30 R^j is selected from halo, hydroxy, methyl or methoxy;

q is 0 or 1;

R^3 is halo;

n is 0 or 1;

R⁴ is hydrogen, C₁₋₆alkyl or C₂₋₆alkenyl; wherein R⁴ may be optionally substituted on carbon by one or more R^d; wherein

R^d is selected from halo, amino, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoylamino,

5 C₁₋₆alkylsulphonylamino, phenyl or heterocyclic group; and

R⁵ and R⁶ are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein R⁵ and R⁶ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^e; wherein

R^e is selected from halo or methoxy.

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

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

R¹ is chloro, amino, methyl or methoxy;

p is 0-2; wherein the values of R¹ may be the same or different;

15 R² is sulphamoyl, *N*-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl, *N*-(fur-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(cyanomethyl)sulphamoyl, *N*-(carbamoylmethyl)sulphamoyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-(4-fluorobenzyl)sulphamoyl, *N*-(pyridin-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(pyridin-3-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(4-methylthiazol-2-yl)sulphamoyl, *N*-(3-methylisoxazol-5-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(2-methylpyrazin-5-yl)sulphamoyl, *N*-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-hydroxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2,2-trifluoroethyl)sulphamoyl, *N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-mesyloethyl)sulphamoyl, *N*-(2-benzyloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethoxyethyl)sulphamoyl, *N*-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-piperidin-1-ylethyl)sulphamoyl, *N*-[2-(methoxymethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl)sulphamoyl, *N*-(2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy]ethyl)sulphamoyl, *N*-(2-pyridin-2-ylethyl)sulphamoyl, *N*-(2-pyridin-4-ylethyl)sulphamoyl, *N*-(2-isoxazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-isothiazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-1,2,5-thiadiazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl, *N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]sulphamoyl, *N*-(3-methoxypropyl)sulphamoyl, *N*-propylsulphamoyl, *N*-(2,3-dihydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-morpholinopropyl)sulphamoyl, *N*-[3-(*N,N*-

20

25

30

dimethylamino)propyl]sulphamoyl, *N*-(3,3,3-trifluoropropyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-ethoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(2-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isopropoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isoxazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isothiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-1,2,5-thiadiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(1,1-dimethylpropyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-(3-morpholinopropyl)sulphamoyl, *N*-butylsulphamoyl, *N*-*t*-butylsulphamoyl, *N*-(2-hydroxybutyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-*t*-butylsulphamoyl, *N*-pentylsulphamoyl, *N*-(5-hydroxypentyl)sulphamoyl, *N*-(4,5-dimethyloxazol-2-yl)sulphamoyl, *N*-(cyclopropyl)sulphamoyl, *N*-(cyclobutyl)sulphamoyl, *N*-(3-trifluoromethylphenyl)sulphamoyl, *N*-allylsulphamoyl, *N*-(2-propynyl)sulphamoyl, *N*-methylcarbamoyl, acetamido, mesylamino or mesyl;

q is 0 or 1;

*R*³ is bromo or chloro;

n is 0 or 1;

*R*⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, 3-butenyl, benzyl, 2-phthalimidoethyl, 2-aminoethyl, 2-methoxyethyl, 2-acetamidoethyl, 2-mesylaminoethyl or 2,2,2-trifluoroethyl;

*R*⁵ and *R*⁶ are independently selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, trifluoromethyl or methoxymethyl;

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

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

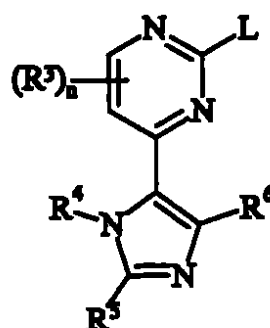
In a further aspect of the invention, preferred compounds of the invention are Examples 25, 37, 42, 43, 53, 67, 121, 122, 123 and 136.

Preferred aspects of the invention are those which relate to the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof which process (wherein *R*¹, *R*², *R*³, *R*⁴, *R*⁵, *R*⁶, *n*, *p* and *q* are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

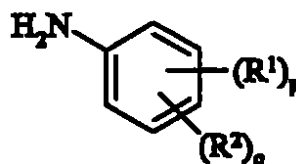
Process a) reaction of a pyrimidine of formula (II):

- 18 -



(II)

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

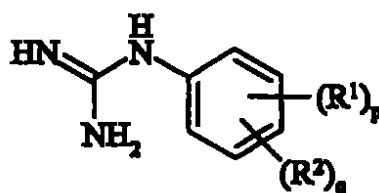


(III)

5

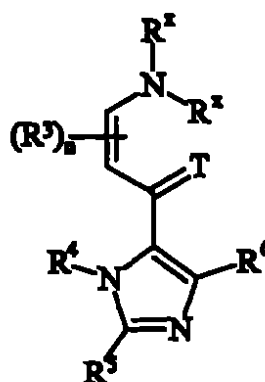
or

Process b) reacting a compound of formula (IV):



(IV)

10 with a compound of formula (V):

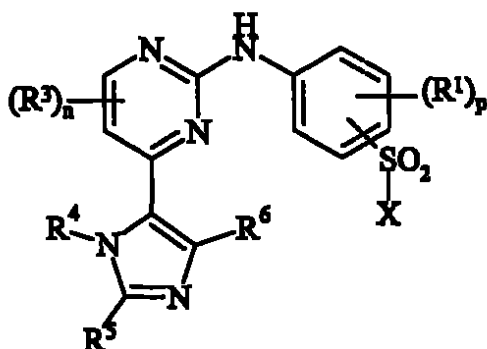


(V)

wherein T is O or S; R^x may be the same or different and is selected from C₁₋₆alkyl;

Process c) for compounds of formula (I) where R² is sulphonyl or a group R^a-R^b- and R^b is -

15 NHSO₂-; reacting a pyrimidine of formula (VI):



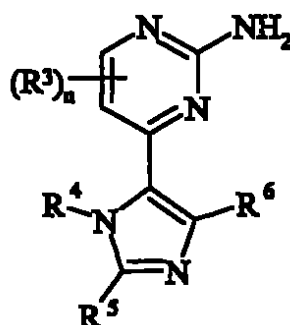
(VI)

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



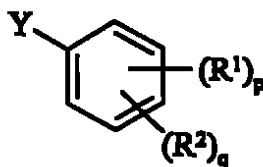
(VII)

Process d) for compounds of formula (I); reacting a pyrimidine of formula (VIII)



(VIII)

with a compound of formula (IX):



(IX)

where Y is a displaceable group;

and thereafter if necessary:

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

15 ii) removing any protecting groups;

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

L is a displaceable group, suitable values for L are for example, a halogeno or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

20 X is a displaceable group, suitable values for X are for example, a fluoro or chloro

group. Preferably X is fluoro.

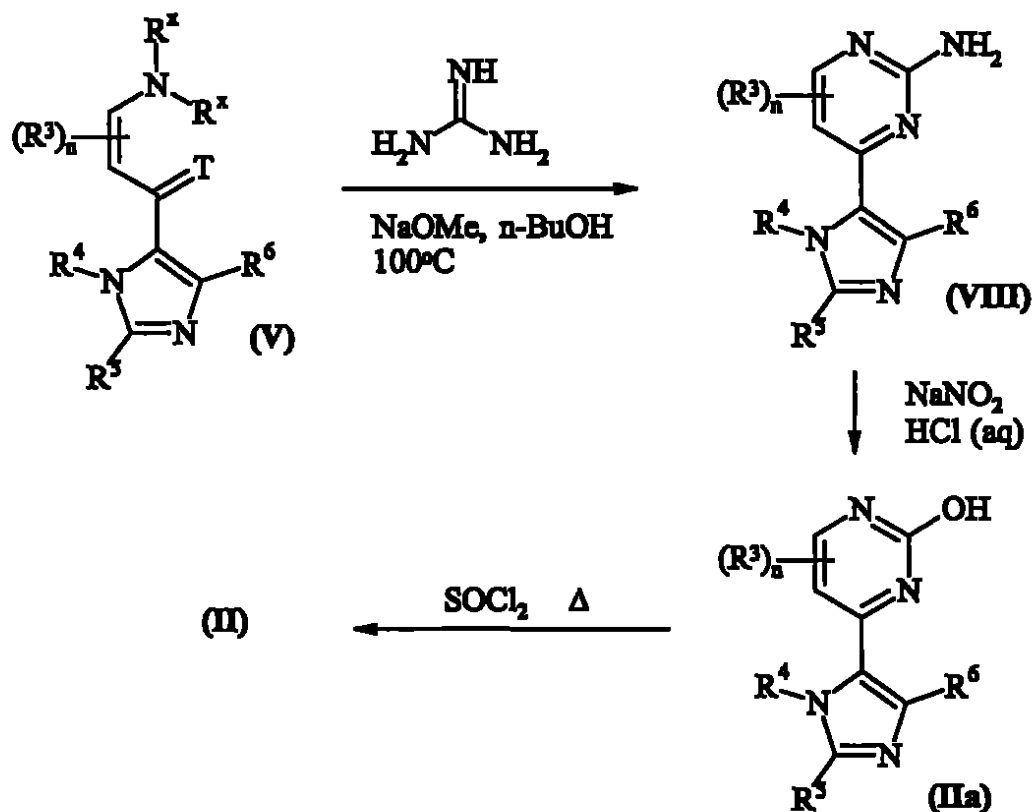
Y is a displaceable group, suitable values for Y are for example, a halogeno or sulphonyloxy group, for example a bromo, iodo or trifluoromethanesulphonyloxy group. Preferably Y is iodo.

5 Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

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

20 Pyrimidines of the formula (II) where L is chloro may be prepared according to *Scheme 1*:

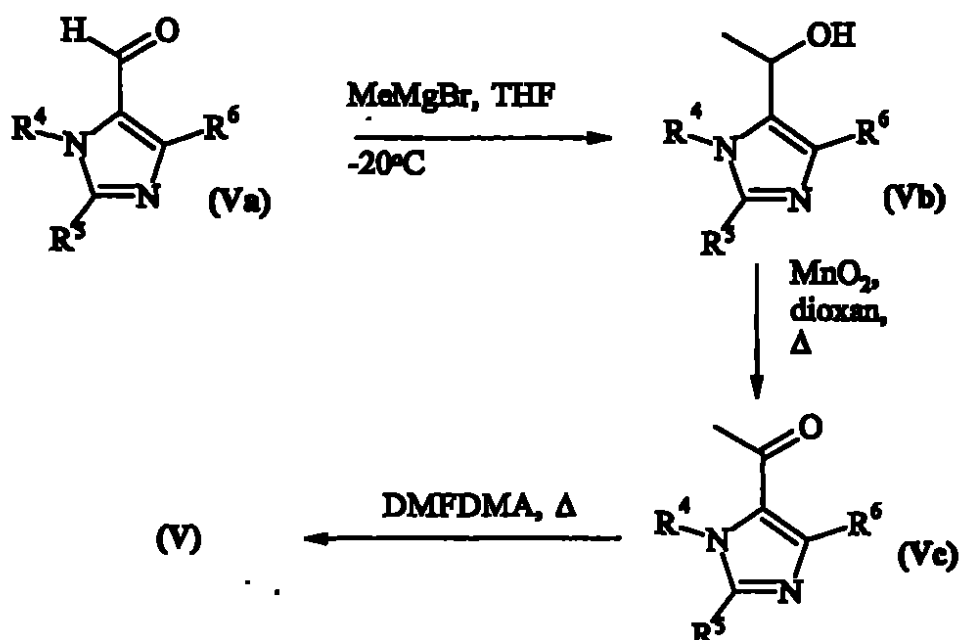


Scheme 1

Anilines of formula (III) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

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

- 10 Compounds of formula (V) may be prepared according to *Scheme 2*:



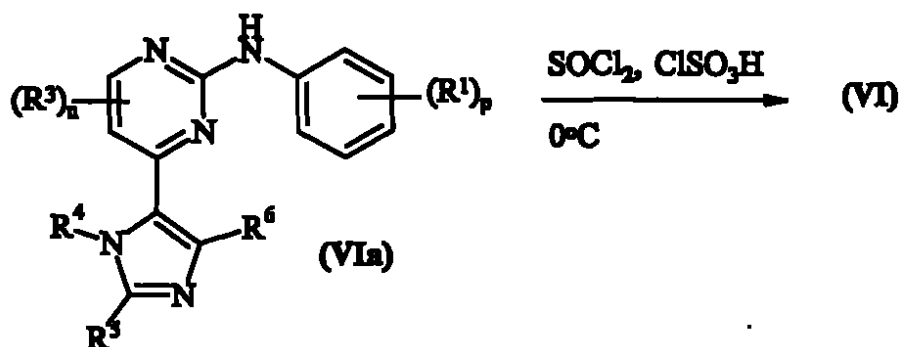
Scheme 2

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

- 5 *Process c)* Compounds of formula (VI) and amines of formula (VII) may be reacted together in the presence of an inert solvent such as *N*-methylpyrrolidinone or pyridine, in the presence of a base for example an inorganic base such as caesium carbonate or in the presence of an organic base such as excess (VII) and at a temperature in the range of 25 to 80°C.

Compounds of formula (VI) (wherein X is chloro) may be prepared according to

10 *Scheme 3:*



Scheme 3

Compounds of formula (VIa) may be prepared according to *Process a*, *Process b* or *Process d* wherein q is 0.

- 15 *Process d)* Compounds of formula (VIII) and amines of formula (IX) may be reacted together under standard Buchwald conditions as described in *Process a*.

The synthesis of compounds of formula (VIII) is described in *Scheme 1*.

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

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

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

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

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting

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

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

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

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

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

Assay

The following abbreviations have been used :-

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

DTT is Dithiothreitol

5 PMSF is Phenylmethylsulphonyl fluoride

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

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

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

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

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

Test substrate

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

any E.Coli host, and a coding region for thrombin cleavage - obtained from Pharmacia Biotech) which was used to amplify amino acids 792-928. This sequence was again cloned into pGEx 2T.

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

E.coli paste was resuspended in 10ml/g of NETN buffer (50mM Tris pH 7.5, 120mM NaCl, 1mM EDTA, 0.5%v/v NP-40, 1mM PMSF, 1ug/ml leupeptin, 1ug/ml aprotinin and 1ug/ml pepstatin) and sonicated for 2 x 45 seconds per 100ml homogenate. After centrifugation, the supernatant was loaded onto a 10ml glutathione Sepharose column
10 (Pharmacia Biotech, Herts, UK), and washed with NETN buffer. After washing with kinase buffer (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM PMSF, 1ug/ml leupeptin, 1ug/ml aprotinin and 1ug/ml pepstatin) the protein was eluted with 50mM reduced glutathione in kinase buffer. Fractions containing GST-Rb(792-927) were pooled and dialysed overnight against kinase buffer. The final product was analysed by Sodium Dodeca Sulfate (SDS)
15 PAGE (Polyacrylamide gel) using 8-16% Tris-Glycine gels (Novex, San Diego, USA).

CDK2 and Cyclin E

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

Example production of Cyclin E/CDK2

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

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

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

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

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

Partial co-purification of Cdk2 and Cyclin E

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

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

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

When tested in the above in-vitro assay the CDK2 inhibitory activity of Example 14 was measured as IC₅₀ = 0.146µM.

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

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

Cells were plated in appropriate medium in a volume of 100µl in 96 well plates; media was Dulbecco's Modified Eagle media for MCF-7, SK-UT-1B and SK-UT-1. The cells were allowed to attach overnight, then inhibitor compounds were added at various concentrations in a maximum concentration of 1% DMSO (v/v). A control plate was assayed to give a value for
5 cells before dosing. Cells were incubated at 37°C, (5% CO₂) for three days.

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

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

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

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

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

The compound of formula (I) will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose.
30 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 compound 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 compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, are effective cell cycle inhibitors (anti-cell proliferation agents), which property is believed to arise from their CDK inhibitory properties. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by CDK enzymes, i.e. the compounds may be used to produce a CDK inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the compounds of the present invention provide a method for treating the proliferation of malignant cells characterised by inhibition of CDK enzymes, i.e. the compounds may be used to produce an anti-proliferative effect mediated alone or in part by the inhibition of CDKs. Such a compound of the invention is expected to possess a wide range of anti-cancer properties as CDKs have been implicated in many common human cancers such as leukaemia and breast, lung, colon, rectal, stomach, prostate, bladder, pancreas and ovarian cancer. Thus it is expected that a compound of the invention will possess anti-cancer activity against these cancers. It is in addition expected that a compound of the present invention will possess activity against a range of leukaemias, lymphoid malignancies and solid tumours such as carcinomas and sarcomas in tissues such as the liver, kidney, prostate and pancreas. In particular such compounds of the invention are expected to slow advantageously the growth of primary and recurrent solid tumours of, for example, the colon, breast, prostate, lungs and skin. More particularly such compounds of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, are expected to inhibit the growth of those primary and recurrent solid tumours which are associated with CDKs, especially those tumours which are significantly dependent on CDKs for their growth and spread, including for example, certain tumours of the colon, breast, prostate, lung, vulva and skin.

It is further expected that a compound of the present invention will possess activity against other cell-proliferation diseases in a wide range of other disease states including leukaemias, fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis,

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

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

According to a further feature of the invention, there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined herein before in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancers (solid tumours and leukaemias), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation, particularly in the treatment of cancers.

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

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

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating cancers (solid tumours and leukaemias), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof as defined herein before.

Particularly there is provided a method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof as defined herein before.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancers (solid tumours and leukaemias), fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and ocular diseases with retinal vessel proliferation, in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.

Preventing cells from entering DNA synthesis by inhibition of essential S-phase

initiating activities such as CDK2 initiation may also be useful in protecting normal cells of the body from toxicity of cycle-specific pharmaceutical agents. Inhibition of CDK2 or 4 will prevent progression into the cell cycle in normal cells which could limit the toxicity of cycle-specific pharmaceutical agents which act in S-phase, G2 or mitosis. Such protection may
5 result in the prevention of hair loss normally associated with these agents.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) as defined above or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use as a cell protective agent.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula
10 (I) as defined above or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use in preventing hair loss arising from the treatment of malignant conditions with pharmaceutical agents.

Examples of pharmaceutical agents for treating malignant conditions that are known to cause hair loss include alkylating agents such as ifosfamide and cyclophosphamide;
15 antimetabolites such as methotrexate, 5-fluorouracil, gemcitabine and cytarabine; vinca alkaloids and analogues such as vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine; taxanes such as paclitaxel and docetaxel; topoisomerase I inhibitors such as irinotecan and topotecan; cytotoxic antibiotics such as doxorubicin, daunorubicin, mitoxantrone, actinomycin-D and mitomycin; and others such as etoposide and tretinoin.

20 In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, may be administered in association with a one or more of the above pharmaceutical agents. In this instance the compound of formula (I) may be administered by systemic or non systemic means. Particularly the compound of formula (I) may be administered by non-systemic means, for example topical administration.

100165

- 32 -

29 30

initiating activities such as CDK2 initiation may also be useful in protecting normal cells of the body from toxicity of cycle-specific pharmaceutical agents. Inhibition of CDK2 or 4 will prevent progression into the cell cycle in normal cells which could limit the toxicity of cycle-specific pharmaceutical agents which act in S-phase, G2 or mitosis. Such protection may result in the prevention of hair loss normally associated with these agents.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) as defined above or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use as a cell protective agent.

Therefore in a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) as defined above or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use in preventing hair loss arising from the treatment of malignant conditions with pharmaceutical agents.

Examples of pharmaceutical agents for treating malignant conditions that are known to cause hair loss include alkylating agents such as ifosfamide and cyclophosphamide; antimetabolites such as methotrexate, 5-fluorouracil, gemcitabine and cytarabine; vinca alkaloids and analogues such as vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine; taxanes such as paclitaxel and docetaxel; topoisomerase I-inhibitors such as irinotecan and topotecan; cytotoxic antibiotics such as doxorubicin, daunorubicin, mitoxantrone, actinomycin-D and mitomycin; and others such as etoposide and tretinoin.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, may be administered in association with a one or more of the above pharmaceutical agents. In this instance the compound of formula (I) may be administered by systemic or non systemic means. Particularly the compound of formula (I) may be administered by non-systemic means, for example topical administration.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of preventing hair loss during treatment for one or more malignant conditions with pharmaceutical agents, in a warm-blooded animal, such as man, which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method of preventing hair loss during treatment for one or more malignant conditions with pharmaceutical agents, in a warm-blooded animal, such as man, which comprises administering to said animal an

31
36

effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of said pharmaceutical agent.

5 According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition for use in preventing hair loss arising from the treatment of malignant conditions with pharmaceutical agents which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, and said pharmaceutical agent, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

10 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, and a pharmaceutical agent for treating malignant conditions that is known to cause hair loss.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 15 a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, in a first unit dosage form;
- b) a pharmaceutical agent for treating malignant conditions that is known to cause hair loss; in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

20 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, in the manufacture of a medicament for the prevention of hair loss during treatment of malignant conditions with pharmaceutical agents.

25 According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment for the prevention of hair loss comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of a pharmaceutical agent for treatment of malignant conditions to a warm-blooded animal, such as man.

30

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular cell-proliferation disease will necessarily be varied depending on the

host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. A unit dose in the range, for example, 1-100 mg/kg, preferably 1-50 mg/kg is envisaged.

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

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

(i) other cell cycle inhibitory agents that work by the same or different mechanisms from those defined hereinbefore;

15 (ii) cytostatic agents such as antiestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogens, antiandrogens (for example flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example goserelin acetate, luprolide), inhibitors of testosterone 5 α -dihydroreductase (for example finasteride), anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example platelet derived growth factor and hepatocyte growth factor such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors); and

25 (iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as antimetabolites (for example antifolates like methotrexate, fluoropyrimidines like 5-fluorouracil, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example 30 cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotepa); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine and taxoids like taxol, taxotere);

22
31

topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan). According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a compound of the formula (I) as defined hereinbefore and an additional anti-tumour substance as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of cell cycle activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

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

Examples

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

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;

(ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;

(iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;

(iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;

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

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

(vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO-d₆) as solvent unless otherwise indicated;

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

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

(x) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected
5 by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is $(MH)^+$;

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

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

(xvi) the following abbreviations have been used:

	THF	tetrahydrofuran;
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide;
15	DMFDMA	dimethylformamide dimethylacetal;
	EtOAc	ethyl acetate;
	MeOH	methanol;
	EtOH	ethanol;
	DCM	dichloromethane; and
20	DMSO	dimethylsulphoxide.

xvii) where an Isolute SCX-2 column is referred to, this means an "ion exchange" extraction cartridge for adsorption of basic compounds, i.e. a polypropylene tube containing a benzenesulphonic acid based strong cation exchange sorbent, used according to the manufacturers instructions obtained from International Sorbent Technologies Limited,
25 Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ;

xviii) where an Isolute amine column is referred to, this means an "ion exchange" extraction cartridge for adsorption of acidic compounds, i.e. a polypropylene tube containing a amino silane covalently bonded to a silica particle used according to the manufacturers instructions obtained from International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod,
30 Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ;

xix) where a Chemelut column is referred to, this means an extraction cartridge for removal of water, i.e. a polypropylene tube containing diatomaceous earth used according to the manufacturers instructions obtained from Varian, Harbor City, California, USA.

32

Example 1**2-(3-Chloroanilino)-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidin**

Sodium hydride (45mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.12mmol) was added to a stirred-suspension of 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazole (100mg, 0.56mmol) and 3-chlorophenylguanidine (95mg, 0.56mmol) in dry 1-butanol (4.0ml) under nitrogen. The mixture was stirred at ambient temperature for 15 minutes then heated at 126°C for 26 hours. The reaction mixture was allowed to cool and the volatiles were removed by evaporation. The residue was suspended in water (20ml) and acetic acid (67µl) was added and the solution extracted with DCM (3x20ml). The extracts were combined, dried (NaSO₄) and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography eluting with DCM / MeOH (100:0 increasing in polarity to 92:8) to give the title compound 33mg, (21%) as a solid. 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.

Example 2**2-(3-Chloroanilino)-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine**

5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazole (Method 1; 111mg, 0.58mmol) and 3-chlorophenylguanidine (97mg, 0.58mmol) were treated as described in Example 1 to give the title compound 51mg, (29%) as a solid. 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.

Example 3**2-Anilino-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidine**

Sodium hydride (167mg of a 60% suspension in mineral oil, 4.18mmol) was added to a stirred suspension of 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazole (250mg, 1.39mmol) and phenylguanidine hydrogen carbonate (275mg, 1.39mmol) was suspended in dry 1-butanol (10ml) under nitrogen. and the mixture stirred and heated under nitrogen at 126°C for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool and further phenylguanidine hydrogen carbonate (275mg, 1.39mmol) and sodium hydride (111mg of a 60% suspension in mineral oil, 2.78mmol) added and the mixture stirred and heated at 126°C for a further 20 hours. The reaction mixture was then worked-up as described in Example 1 to give the title

compound 159mg, (46%) as a solid. 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.

Example 4

5 4-(2-Methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine

Thionyl chloride (2.0ml) was added to 2-anilino-4-(2-methylimidazol-5-yl)pyrimidine (Example 3; 98mg, 0.39mmol) cooled at 0°C under nitrogen. Chlorosulphonic acid (104µl, 1.56mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. Excess thionyl chloride was removed by evaporation and the residue treated with a mixture of THF (4.0ml) and concentrated aqueous ammonia solution (1.0ml). The mixture was stirred for 15 minutes and the volatiles were removed by evaporation. The residue was triturated with water, and the precipitated solid collected by filtration, washed with distilled water and dried under vacuum to give the title compound 62mg, (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.

Example 5

20 2-Anilino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine

5-(3-Dimethylaminoprop-2-enoyl)-1,2-dimethylimidazole (Method 1; 314mg, 1.62mmol) and phenylguanidine hydrogen carbonate (321mg, 1.62mmol) were treated as described in Example 1 to give the title compound 113mg, (26%) as a solid. 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.

Example 6

25 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine

Thionyl chloride (2.0ml) was added to 2-anilino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine (Example 5; 94mg, 0.36mmol) cooled at 0°C under nitrogen. Chlorosulphonic acid (94µl, 1.56mmol) was added and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then allowed to warm and stirred for two hours at ambient temperature and then heated at 90°C for one hour. Excess thionyl chloride was removed by evaporation and the residue azeotroped with toluene. The resulting crude sulphonyl chloride was treated with a mixture of THF (4.0ml), water (2.0ml), and concentrated aqueous ammonia solution (1.0ml). The mixture was

433

stirred for 15 minutes and the volatiles were removed by evaporation. The residue was triturated with water (5ml), and the precipitated solid collected by filtration, washed with distilled water and dried under vacuum. The crude product was then suspended and stirred in DCM (10ml) containing a few drops of MeOH. The solid product was collected by filtration, washed with DCM and dried under vacuum to give the title compound 67mg, (54%). NMR: 2.38 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.13 (s, 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.

Example 7

10 4-(1-Benzyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(3-chloroanilino)pyrimidine

Sodium methoxide (36.8mg, 0.68mmol) was added to a stirred suspension of 1-benzyl-5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-yl)-2-methylimidazole (Method 5; 153mg, 0.57mmol) and 3-chlorophenylguanidine (106mg, 0.62mmol) in dry 1-butanol (1.0ml) under nitrogen. The reaction mixture heated at reflux for 4 hours then allowed to cool. The volatiles were removed by evaporation and the residue partitioned between EtOAc and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase was separated, dried and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography, eluting with DCM and 7M methanolic ammonia solution (97:3) to give the title compound 73mg, (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.

Example 8

2-(3-Chloroanilino)-4-[1-(2-methoxyethyl)imidazol-5-yl]pyrimidine hydrochloride

Trifluoromethylsulphonic anhydride (0.16ml, 0.93mmol) was added to a solution of 2-methoxyethanol (73.7ml, 0.88mmol) and diisopropylethylamine (0.20ml, 1.17mmol) in DCM (1ml) at -20°C and the solution stirred for 30 minutes. This mixture was then added to a solution of 2-(3-chloroanilino)-4-(1-triphenylmethylimidazol-4-yl)pyrimidine (Method 2; 300mg, 0.58mmol) in DCM (5ml) at -20°C and the reaction mixture allowed to warm and stirred for 2 hours at ambient temperature. The mixture was extracted between EtOAc and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase was separated, dried and the volatiles removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography, eluting with DCM and 7M methanolic ammonia solution (99.5:0.5 increasing in polarity to 96:4). The purified product was dissolved in either and treated with

ethereal hydrogen chloride. The precipitate was collected by filtration washed with ether and dried to give the title compound 132mg, (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.

5

Example 9

2-(3-Chloroanilino)-4-(imidazol-5-yl)pyrimidine

A mixture of 2-(3-chloroanilino)-4-(1-triphenylmethylimidazol-4-yl)pyrimidine (Method 2; 256mg, 0.5mmol) in MeOH (3ml) and 2M hydrochloric acid (1ml) was stirred for 10 15 minutes. The volatiles were removed by evaporation and the residue partitioned between EtOAc and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic layer was separated, dried and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography eluting with DCM and 7M methanolic ammonia solution (99.5:0.5 increasing in polarity to 93:7) to give the title compound 102 mg, (75%) as a solid. NMR: 6.95 (dd, 1H), 15 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.

Example 10

2-(3-Chloroanilino)-4-[1-(2-phthalimidoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidine

20 2-Phthalimidoethyl triflate (660mg, 2.04mmol) was added to solution of the 2-(3-chloroanilino)-4-(1-triphenylmethylimidazol-4-yl)pyrimidine (Method 2; 1.00g, 1.95mmol) in DCM (5 ml) and the reaction mixture stirred for 4 hours. The solvent was removed by evaporation and MeOH (6ml) and 2M hydrochloric acid (1.5 ml) was added to the residue. The mixture was stirred for 5 minutes, the volatiles were removed by evaporation and the 25 residue partitioned between EtOAc and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water and EtOAc and dried to give the title compound 350mg, (40%) as a solid. 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.

30

34

Example 11-12

The following compounds were prepared by an analogous method to that described in Example 10 using with the appropriate starting materials¹, but in the work-up the organic layer was separated, dried, the solvent removed by evaporation and the residue purified by column chromatography eluting with DCM and 7M methanolic ammonia solution (99.5:0.5 increasing in polarity to 93:7).

Ex	Compound	NMR	m/z
11	2-(3-Chloroanilino)-4-(1-ethylimidazol-5-yl)pyrimidine	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-Chloroanilino)-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	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

¹ In the case of Example 12, the triflate starting material used was trimethylsilylmethyl triflate

Example 1310 **4-[1-(2-Aminoethyl)imidazol-5-yl]-2-(3-chloroanilino)pyrimidine**

Hydrazine hydrate (54ml, 1.73mmol) was added to a suspension of 2-(3-chloroanilino)-4-[1-(2-phthalimidoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidine (Example 10; 163mg, 0.37mmol) in EtOH (5ml) and the mixture was heated at reflux for 2 hours. The mixture was allowed to cool, the volatiles removed by evaporation and the residue purified by column chromatography eluting with DCM and 7M methanolic ammonia solution (90:10) to give the title compound 69mg, (59%) as a solid product. 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.

20 **Example 14****2-Anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine**

Sodium methoxide (2.63g, 48.7mmol) was added to a solution of 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methylimidazole (Method 4; 2.91g, 16.2mmol) and phenylguanidine hydrogen carbonate (3.52g, 17.9mmol) in 2-propanol (14ml) and the reaction mixture heated at reflux for 3 hours. The reaction mixture was allowed to cool and partitioned

between EtOAc and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase was separated, dried and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography eluting with DCM and 7M methanolic ammonia solution (97:3) to give the title compound 2.57g, (64%) as a solid. M/z: 252.

5

Example 15**4-(1-Methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine**

Chlorosulphonic acid (0.48ml, 7.16mmol) was added to a suspension of 2-anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine (Example 14; 449mg, 1.79mmol) in thionyl chloride (9ml) cooled at 0°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature then heated at reflux for 30 minutes. The volatiles were removed by evaporation and the residue dried under high vacuum. 7M methanolic ammonia (30ml) was added to the residue and the mixture stirred for 10 minutes. The volatiles were removed by evaporation to give the title compound 360mg, (61%) as a solid product. 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.

15

Example 16**2-{4-[N-(3-Methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine**

Chlorosulphonic acid (0.22ml, 3.18mmol) was added to suspension of 2-anilino-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine (Example 14; 200mg, 0.80mmol) in thionyl chloride (4ml) cooled at 0°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature, stirred for 15 minutes then heated at reflux for 20 minutes. The volatiles were removed by evaporation and the solid residue dried under high vacuum. The residue was suspended in pyridine (3ml), cooled to -20°C and diisopropylethyl amine (0.56ml, 3.98mmol) followed by 3-methoxypropyl amine (0.16ml, 1.60mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 30 minutes. EtOAc (15ml) was added and the mixture washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (15ml) and then brine (15ml). The solvent was removed by evaporation and the residue purified by column chromatography eluting with DCM and 2M methanolic ammonia solution (100:0 increasing in polarity to 85:15) to give the title compound 89mg, (28%) as a solid product. 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.

30

26
35**Examples 17-25**

The following compounds were prepared by an analogous method to that described in Example 15 using the appropriate intermediates.

Ex	Compound	NMR	m/z
17	4-(1-Methylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -propylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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-[<i>N</i> -(2,3-Dihydroxypropyl)sulphamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	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-{ <i>N</i> -[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl}anilino)-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	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)	419
20	2-{4-[<i>N</i> -(2-Furanylmethyl)sulphamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	3.97 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.16 (dd, 1H), 6.30 (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-[<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)sulphamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	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-[<i>N</i> -(Carbamoylmethyl)sulphamoyl]anilino}-4-(1-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	3.29-3.37 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.06 (br s, 1H), 7.20 (br s, 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)	388

23	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(4-fluorobenzyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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-(Cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine	0.00-0.05 (m, 2H), 0.27-0.33 (m, 2H), 0.7-0.8 (m, 1H), 2.34 (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)	399

Example 26**4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[3-(pyrrolidin-2-on-1-yl)propyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine**

Bethereal hydrogen chloride (1ml of a 1M solution, 1.0mmol) was added to a solution of 4-{N-[3-(pyrrolidin-2-on-1-yl)propyl]sulphamoyl}aniline (Method 13, 300mg, 1.0mmol) in MeOH (minimum volume). The volatiles were removed by evaporation and cyanamide (50mg, 1.2mmol) followed by dimethylacetamide (0.5ml) were added to the residue. The mixture was heated to 100°C for 30 minutes. 5-(3-Dimethylaminoprop-2-enoyl)-1,2-dimethylimidazole (Method 1; 180mg, 0.93mmol) and sodium methoxide (110mg, 2.0 mmol) were added and the mixture heated at reflux for one hour. The mixture was allowed to cool and was partitioned between EtOAc and aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic layer was separated, washed with brine, dried (Na₂SO₄) and the volatiles removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography eluting with DCM and 7M methanolic ammonia solution (96:4) to give the title compound 220mg, (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, 3H), 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.

Example 27

The following compound was prepared by an analogous method to that described in Example 26 using the appropriate intermediates

Ex	Compound	NMR, DMSO-d ₆ , 300MHz @ 303.1k	m/z
27	4-(1,2-Dimethyl-imidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-tetrahydrofuranyl-methyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.45-1.56 (m, 1H), 1.68-1.88 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 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

5 **Example 28****2-Anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidine**

5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-ethyl-2-methylimidazole (Method 16; 2.10g, 10.1mmol), phenylguanidine hydrogen carbonate (2.2g, 11.1mmol) and sodium methoxide (1.2g, 22.2mmol) were suspended in anhydrous DMA (15ml) and the mixture heated at 110°C for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and poured into water (50ml). The solution was extracted EtOAc (2 x 50ml). The combined extracts were washed with water (2 x 50ml) and then brine (2 x 50ml), dried and the volatiles removed by evaporation. The residue was triturated with ether, collected by filtration and air dried to give the title compound (1.48g, 53%) as a reddish brown solid. 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.

Examples 29-33

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 28.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
29	2-Anilino-4-(1-methyl-2-ethylimidazol-5-yl)pyrimidine	1.23 (t, 3H), 2.90 (q, 2H), 3.92 (s, 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	Meth 20

30	2-Anilino-4-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-methylimidazol-5-yl]pyrimidine	2.41 (s, 3H), 5.76 (q, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.29 (t, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H)	334	Meth 21
31 ¹	2-Anilino-4-(1,2,4-trimethylimidazol-5-yl)pyrimidine	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	Meth 24
32 ²	2-Anilino-4-(1-isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	1.44 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 5.72 (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	Meth 19
33 ³	2-Anilino-4-(1-methyl-2-methoxymethylimidazol-5-yl)pyrimidine	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	Meth 25

¹ Reaction heated at 150°C for 18 hours. Water added, precipitated solid collected by filtration and purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ MeOH (100:0 increasing in polarity to 95:5).

5 ² Solid crystallised from EtOAc.

³ Purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ MeOH (100:0 increasing in polarity to 97:3).

Example 34

10 **4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-mesyloaminoanilino)pyrimidine**

15 Methanesulphonyl chloride (0.055ml, 0.71mmole) was added to a solution of 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-aminoanilino)pyrimidine (Example 165; 0.18g, 0.64mmole) and pyridine (0.052ml, 0.64mmole) in DCM (2.0mL) cooled at 4°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature. The mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and EtOAc. The organic layer was separated, the volatiles evaporated and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with

20
37

DCM / 7M methanolic ammonia (96:4) to give the title compound (0.15g, 65%) as a solid.

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.

5 Example 35

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino]pyrimidine

Sodium *t*-butoxide (1.04g, 10.8mmol) was added to a degassed solution of 2-amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine (Method 26; 567mg, 3mmol), *N*-(2-methoxyethyl)-4-iodobenzenesulphonamide (Method 40; 1.54g, 4.5 mmol), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0) (72mg, 0.15mmol) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (102mg, 0.15mmol) in dioxane (36ml) and the mixture heated at 80°C overnight. The reaction was cooled to room temperature and MeOH (5ml) was added and the mixture poured onto an Isolute SCX-2 column, eluted first with MeOH (10 x 30ml) and the product was then eluted with 2% methanolic ammonia (10 x 30ml). The solvent was removed by evaporation and the residue was dissolved in EtOAc (100ml), washed with water (3 x 100ml) and then brine (100ml), dried and the solvent removed by evaporation to give the title compound (1.01g, 84%) as a foam. NMR 2.40 (s, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.00 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.71 (m, 4H), 8.36 (d, 1H); m/z 403

20 Examples 36-72

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 35.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
36	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> - <i>t</i> -butoxycarbonylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Meth 54, Meth 26
37	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-[<i>N</i> -(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino]pyrimidine	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	Meth 40, Meth 27

38	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxalon-4-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Meth 42, Meth 26
39	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-benzyloxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	2.40 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 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	Meth 43, Meth 26
40	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Meth 44, Meth 26
41	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-(2-tetrahydrofur-2-yl)methyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.24 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 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	Meth 45, Meth 27
42 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Meth 46, Meth 27
43 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	413	Meth 41, Meth 27

38

44	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(2-methoxyethyl)- <i>N</i> -methylsulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	417	Meth 62, Meth 26
45 1	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(2-methoxyethyl)- <i>N</i> -methylsulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.24 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 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, 4H), 8.38 (d, 1H)	431	Meth 62, Meth 27
46 1	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-mesyianilino)pyrimidine	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)	344	Meth 65, Meth 26
47	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(3-morpholinopropyl)- <i>N</i> -methylsulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	486	Meth 63
48 1	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[3-(<i>N,N</i> -dimethylamino)propylsulphonyl]anilino}pyrimidine	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)	415	Meth 70, Meth 26
49	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(3,3,3-trifluoropropylsulphonyl)anilino]pyrimidine	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)	426	Meth 71, Meth 26
50 1	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-butylsulphonyl-anilino)pyrimidine	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)	386	Meth 72, Meth 26

51 ¹	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(3-methoxypropylsulphonyl)anilino]pyrimidine	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)	402	Meth 74, Meth 26
52 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(methoxy-methoxy)ethyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine	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 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.39 (d, 1H)	447	Meth 39, Meth 27
53 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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)	399	Meth 47, Meth 27
54 ²	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(4-methylthiazol-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	470	Meth 48, Meth 27
55 ²	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methylisoxazol-5-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	454	Meth 49, Meth 27
56 ²	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	459	Meth 50, Meth 27
57	5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	0.78 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)	419 M-H-	Meth 111, Meth 51

58	5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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).	431 M-H-	Meth 111, Meth 41
59	5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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).	449 M-H-	Meth 111, Meth 46
60	5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(t-butyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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).	433 M-H-	Meth 111, Meth 52
61 ³	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	447	Meth 28, Meth 40
62 ⁴	4-[1-(1-Butene-4-yl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	443	Meth 29, Meth 40
63 ⁵	2-Anilino-5-bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine	2.39 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.99 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)	343	Meth 61

64 6	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydrofurfur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	443	Meth 30, Meth 45
65 6	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	417	Meth 30, Meth 40
66 7	4-(1-Methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.40 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 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)	431	Meth 31, Meth 40
67 7	4-(1-Methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	427	Meth 31, Meth 41
68 7	4-(1-Methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydrofurfur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	457	Meth 31, Meth 45
69 6	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	413	Meth 30, Meth 41

40

70 7	4-(1-Methyl-2-trifluoromethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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), 7.73 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.60 (d, 1H), 10.10 (s, 1H)	483	Meth 32, Meth 45
71	5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> - <i>t</i> -butyl- <i>N</i> -methylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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)	447 M-H ⁻	Meth 111, Meth 64
72	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -allylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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)	399	Meth 27, Meth 53

¹ Purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM / 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 95:5).

² Purified by preparative HPLC (gradient of H₂O:CH₃CN (5:95 increasing in polarity to 95:5) containing 0.2%TFA over 8 min on a 21x100mm RPB base deactivated C18 column).

³ Reaction mixture evaporated before aqueous work-up with EtOAc extraction. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM / 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 92:8).

⁴ Reaction mixture evaporated before aqueous work-up with EtOAc extraction. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ MeOH (98:2 increasing in polarity to 92:8).

⁵ Purified by flash chromatography eluting with DCM / MeOH (100:0 increasing in polarity to 95:5).

⁶ Purified by flash chromatography eluting with EtOAc / MeOH (100:0 increasing in polarity to 80:20).

⁷ Purified by flash chromatography eluting with EtOAc / MeOH (100:0 increasing in polarity to 90:10).

Example 73**4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine hydrochloride**

1M Ethereal hydrogen chloride (4ml) was added to solution of 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-(*N*-*t*-butoxycarbonyl)-*N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulphamoyl)anilino)pyrimidine (Method 55; 77mg, 0.14mmol) in anhydrous dioxane (2ml) and the mixture stirred at ambient temperature for 5 days. The volatiles were removed by evaporation and the residue triturated with ether, collected by filtration, washed with ether (2 x 10ml) and dried to give the title compound (65mg (96%)) as a yellow solid. 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.

Examples 74-75

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 73.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
74	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulphamoyl)anilino]pyrimidine hydrochloride	2.63 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.40 (m, 10H), 4.08 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 10.22 (s, 1H)	491	Meth 56
75	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine hydrochloride	2.68 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.40 (m, 14H), 4.08 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.22 (s, 1H)	535	Meth 57

Example 76**4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[*N*-(2-merylethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine**

4-Dimethylaminopyridine (3mg, 0.025mmol) and 3-methoxypropylamine (200μl, 2mmol) were added to a solution of 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-(fluorosulphonyl)anilino)pyrimidine (Method 59; 87mg, 0.25mmol) in NMP (1mL) and the mixture heated at 100°C for 18 hours. The mixture was allowed to cool to ambient

temperature and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by preparative LCMS (constant flow of 5% v/v (35% NH₃ in MeOH) with a gradient of H₂O:CH₃CN (5:95 increasing in polarity to 95:5) over 7.5 min) to give the title compound (91mg, 81%) as a solid. 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.

Examples 77-79

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 76.

Ex	Compound	NMR	m/z
77	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-morpholinopropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-piperidin-1-ylethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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

10 Example 80

4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(tetrahydrofurfur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine

A mixture of 4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-N-(4-fluorosulphonylanilino)pyrimidine (Method 60; 200mg, 0.51mmole) and polystyrene supported dimethylaminopyridine (800mg: 1.6mmol/g resin) in 1-methyl-2-pyrrolidone (4ml) was stirred for 10 minutes at ambient temperature. Tetrahydrofurfurylamine (258 mg, 2.55mmol) was added and the reaction mixture heated at 90°C for 40 hours then at 100°C for 48 hours. The volatiles were removed by evaporation and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM / MeOH (99:1 increasing in polarity to 96:4) to give a purified product (120mg) was triturated with ether, collected by filtration and dried at 80°C under vacuum to give the title compound (55mg, 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.

5 **Examples 81-82**

The following compounds were synthesised in an analogous to Example 80.

Ex	Compound	NMR	m/z
81 ¹	4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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 Purified by column chromatography eluting with DCM/ MeOH (98:2 increasing in polarity to 90:10).

² Purified by column chromatography eluting with DCM/ MeOH (98:2 increasing in polarity to 95:5).

Example 83

4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-(N-(hydroxyethyl)sulphamoyl)anilino)pyrimidine

Chlorosulphonic acid (150µL, 2.16mmol) was added dropwise to solution of 2-anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidine (Example 28; 150mg, 0.54mmol) in thionyl chloride (3ml) cooled at 0°C and the mixture stirred at 0°C for 10 minutes then heated at 90°C for 90 minutes. The volatiles were removed by evaporation and the residue was dried under high vacuum (<2mmHg) for 1 hour. The resulting solid was placed under nitrogen and a solution of ethanolamine (494mg, 8.1mmol) in MeOH (3ml) added. The mixture was stirred for 30 minutes and the volatiles were evaporated in vacuo. Water (20ml) was added and the precipitated solid was collected by filtration, washed with water (2 x 10ml) and ether (2 x

10ml) and dried under vacuum at 60°C to yield the title compound (177mg, 81%) as a beige solid. 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

5 Examples 84-125

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 83.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
84	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 28
85	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 28
86	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-allylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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)	Ex 5
87	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(1-propyn-3-yl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	Ex 5
88	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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)	Ex 5

89	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-hydroxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
90	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-ethylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
91	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
92	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine	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), 7.42 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	431 (M-H) ⁻	Ex 5
93	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(pyrid-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
94	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(pyrid-3-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
95	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-pentylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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) ⁻	Ex 5

44
43

96	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(5-hydroxypentyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
97	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-ethoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
98	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
99	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-isopropoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
100	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-hydroxybutyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁻	Ex 5
101	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-pyrid-2-ylethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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), 7.67 (m, 3H), 7.9 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.93 (s, 1H)	448 (M-H) ⁻	Ex 5

102	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-pyrid-4-ylethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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) ⁺	Ex 5
103	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 29
104 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 30
105 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	2.50 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41 (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	Ex 30
106 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-(4-(N-cyclopropylsulphamoyl)anilino)pyrimidine	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	Ex 30
107 ⁵	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 32

108 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 31
109	5-Bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine	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	Ex 63
110	5-Bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-propylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 63
111 ⁴	5-Bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.58 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (m, 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)	498	Ex 63
112 ⁴	5-Bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 63
113 ⁴	5-Bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 63
114 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine	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	Ex 31

115 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -methylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 31
116 ⁵	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(3- <i>N,N</i> -dimethylamino-propyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 31
117 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> - <i>t</i> -butylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 31
118 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(1,1-dimethylpropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 31
119 ³	4-(1,2,4-Trimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 31
120	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -propylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 5

46
45

121	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	385	Ex 5
122	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -cyclobutylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 5
123	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(2,2,2-trifluoroethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 5
124	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(3-trifluoromethylphenyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	2.36 (s, 3H), 3.89 (s, 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	Ex 5
125	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -methylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 28

¹ Purified by flash chromatography eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 95:5).

² Purified by passing through an Isolute amine column.

5 ³ Purified by flash chromatography eluting with DCM/MeOH (100:0 increasing in polarity to 95:5).

⁴ Purified by flash chromatography eluting with DCM/MeOH (100:0 increasing in polarity to 98:2).

10 ⁵ Product isolated by aqueous work-up and extraction with EtOAc. Extracts washed with 1M aqueous acetic acid and aqueous sodium bicarbonate solution.

Example 126**4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine**

Chlorosulphonic acid (150µl, 2.16mmol) was added dropwise to a solution of 2-anilino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidine (Example 28; 150mg, 0.54mmol) in thionyl chloride (3ml) cooled to 0°C and the mixture stirred for 10 minutes at 0°C then heated at 90°C for 90 minutes. The volatiles were removed by evaporation and the resultant solid placed under high vacuum (<2mmHg) for 1 hr. The resulting solid was placed under nitrogen and a solution of 2-(2-aminoethyl)ethanol (114mg, 1.08mmol) and diethylmethylamine in MeOH (3ml) was cautiously added. The solution was stirred for 30 minutes and the volatiles were evaporated. Water (20ml) was added and the precipitated solid was collected by filtration and washed with water (2 x 10ml). The residue was dissolved in MeOH (5ml) and loaded on to an Isolute amine column, eluted with MeOH (30ml) and the fractions containing product were evaporated to give the title compound (190mg, 79%) as a beige solid. 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.

Examples 127-144

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 126.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
127	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-[N-(3-isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulphamoyl]anilino)pyrimidine	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	Ex 28
128	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-[N-(2-isoxazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl]anilino)pyrimidine	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	Meth 85, Ex 28

46

129 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-isothiazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.19 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.13 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.55 (q, 2H), 6.67 (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	Meth 86, Ex 28
130	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[2-(1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)ethyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine	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), 9.80 (s, 1H)	487	Meth 87, Ex 28
131 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-isoxazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Meth 88, Ex 28
132 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-isothiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Meth 89, Ex 28
133 ¹	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-(4-{N-[3-(1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine	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	Meth 90, Ex 28

134	4-(1-Methyl-2-ethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -cyclobutylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 29
135 ¹	4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-[4-(<i>N</i> -cyclobutylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 30
136 ²	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -cyclobutylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 32
137 ³	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 32
138 ⁴	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	0.09 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.81 (m, 1H), 1.49 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 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)	427	Ex 32

49
47

139 ⁵	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(cyanomethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 32
140 ⁶	4-(1-Isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(pyrid-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 32
141	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(5-methylpyrazin-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 28
142	4-(1-Methyl-2-methoxymethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 33
143	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(3-isothiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 5, Meth 89

144	4-(1-Ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-propynyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 28
-----	---	---	-----	-------

¹ Purified by flash chromatography eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 95:5).

² Reacted with 4 equivalents of cyclobutylamine / 12 equivalents of dimethylethylamine.

5 ³ Purified by flash chromatography eluting with DCM/MeOH (98:2 increasing in polarity to 95:5).

³ Reacted with 4 equivalents of cyclopropylamine / 12 equivalents of dimethylethylamine. Purified by flash chromatography eluting with DCM/MeOH (98:2 increasing in polarity to 94:6).

10 ⁴ Reacted with 4 equivalents of cyclopropylmethylamine / 12 equivalents of dimethylethylamine. Purified by flash chromatography eluting with DCM/MeOH (98:2 increasing in polarity to 94:6).

⁵ Reacted with 5.75 equivalents of aminoacetonitrile / 9 equivalents of dimethylethylamine. Product extracted from aqueous sodium bicarbonate solution with DCM.

15 ⁶ Reacted with 4 equivalents of 2-aminomethylpyridine / 9 equivalents of dimethylethylamine. Purified by flash chromatography eluting with DCM/MeOH (98:2 increasing in polarity to 90:10).

Example 145

20 5-Bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine

25 Bromine (8µl, 0.14mmol) was added to a solution of 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine (Example 35; 52mg, 0.13mmol) in glacial acetic acid (2ml) heated at 60°C. The mixture was heated at 60°C for 4 hours, then the solvent was removed by evaporation. The residue was dissolved in DCM (20ml), washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20ml), dried (Chemelut column 1005) and purified by flash chromatography eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 97:3) to yield the title compound (37mg, 60%) as a white foam. NMR

48

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.

Examples 146-148

5 The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 145.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
146	5-Bromo-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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), 7.82 (m, 3H), 8.61 (s, 1H)	497	Ex 37
147 ¹	5-Bromo-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 61
148 ²	5-Bromo-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(3-methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 82

¹ Extracted into EtOAc. Purified by column chromatography eluting with DCM/ MeOH (96:4 increasing in polarity to 90:10).

² Extracted into EtOAc. Purified by column chromatography eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (98:2 increasing in polarity to 94:6).

10

Example 149

5-Chloro-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine

15 N-Chlorosuccinimide (80mg, 0.6mmol) was added to a solution of 4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine (Example 37;

208mg, 0.5mmol) in glacial acetic acid (5ml) and the mixture heated at 60°C for 3 hours. The solvent was evaporated and the residue dissolved in DCM (30ml), washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20ml), the aqueous layer was extracted with DCM (20ml). The DCM extracts were combined, dried (Chemelut column 1005) and the solvent evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 97:3) to give the title compound (110mg, 44%) as a white foam. 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.

10

Examples 150-153

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 149.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
150	5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 35
151	5-Chloro-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(tetrahydrofur-2-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	1.24 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.12 (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	Ex 41
152	5-Chloro-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	0.60 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.53 (s, 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	Ex 53

50
49

153	5-Chloro-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-{4-[N-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Ex 61
-----	---	--	-----	-------

¹ Purified by column chromatography eluting with DCM/ MeOH (98:2 increasing in polarity to 96:4).

5 Example 154

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,3-dihydroxypropyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine

Water (0.5ml) followed by TFA (2.5ml) was added to a solution of 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxalon-4-ylmethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine (Example 38, 119mg, 0.26mmol) in DCM (2ml) and the mixture stirred at ambient temperature for 1 hour. The solvent was evaporated and 1M ethereal hydrogen chloride (5ml) and ether (20ml) added to the residue. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum. The solid was suspended in MeOH (2ml) and 1M aqueous lithium hydroxide solution (2ml) was added and the mixture stirred for 1 hour at ambient temperature. The reaction mixture was poured onto an Isolute SCX-2 column, washed with MeOH (10 x 15ml) and the product eluted with 2% methanolic ammonia (5 x 15ml). The solvent was removed by evaporation to give the title compound (66mg, 61%) as a white solid. NMR 2.38 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.95 (s, 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.

20

Example 155

5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine

A mixture of 5-chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[N-(*i*-butyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine (Example 60; 116mg, 0.267mmol), trifluoroacetic acid (2.7ml), water (0.3ml) and anisole (145µl, 1.34mmol) was stirred at ambient temperature for 72 hours. The mixture was then concentrated by evaporation and the residue treated with water and ether. The precipitated solid was collected by filtration, washed with water and ether, and dried to

25

give the title compound (87mg, 86%) as a white solid. 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); m/z 378 (M-H)⁺.

Example 156

5 The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 155.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
156	5-Chloro-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulphamoyl)anilino]pyrimidine	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) ⁺	Ex 71

Example 157

5-Bromo-4-(1-methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine

Bromine (75.5mg, 0.47mmol) was added to a solution of 4-(1-methylimidazol-5-yl)-2-(4-sulphamoylanilino)pyrimidine (Example 15; 0.14g, 0.42mmol) and sodium acetate (41.7mg, 0.51mmol) in acetic acid (4ml) and the mixture stirred for 1 hour. The volatiles were evaporated and the residue partitioned between EtOAc and saturated aqueous potassium hydrogen carbonate solution. The organic phase was separated and dried. The residue was pre-absorbed on to silica gel and purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM / 2% methanolic ammonia (9:1) to give the title compound (91mg, 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.

Example 158

2-(3-Chloroanilino)-4-[1-(2-acetamidoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidine

Acetic anhydride (0.58μl, 1.0mmol) was added to solution of 2-(3-chloroanilino)-4-[1-(2-aminoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidine (Example 13; 0.30g, 0.63mmol) in pyridine (2ml) at 0°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2 hours. 7M Methanolic ammonia (0.5ml) was added and the mixture diluted with EtOAc (10ml). The precipitate was removed by filtration and the filtrate pre-absorbed on to silica gel and purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (11:1) to give the title compound (88 mg, 39%) as a white solid. NMR 9.68 (s, 1H), 8.43 (d, 1H),

51
50

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.

Examples 159

- 5 The following compound was synthesised in an analogous method to Example 158 using the appropriate sulphonyl chloride in place of acetic anhydride.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
159	2-(3-Chloroanilino)-4-[1-(2-mesyaminoethyl)imidazol-5-yl]pyrimidine	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	Ex 13

Example 160

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(N-methylsulphamoyl)anilino]pyrimidine

- 10 *N*-Methyl-4-aminobenzenesulphonamide (Method 110; 250mg, 1.3mmol) was dissolved in MeOH (3ml) and 1M HCl in ether (1.3ml, 1.3mmol) added. Cyanamide (68mg, 1.6mmol) was added along with DMA (0.5ml). The mixture was heated to 100°C for 30 min. To this was added 5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazole (Method 15; 230mg, 1.2mmol) and sodium methoxide (150mg, 2.6mmol) and heated to 180°C for 1hr. The
- 15 reaction mixture was poured into sat. sodium hydrogen carbonate solution and the resultant solid collected. The solid was triturated with hot DMF and filtered. The filtrate was evaporated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM / 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 85:15) to yield a white solid which was digested with acetonitrile to yield the title compound as a solid (84mg, 20%). NMR: 2.38
- 20 (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.

Examples 161-164

The following compounds were synthesised in an analogous method to Example 160.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
161	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[2-methoxy-4-(<i>N</i> -methylsulphamoyl)-5-methylamino]pyrimidine	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	Meth 15
162	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[<i>N</i> -(4,5-dimethyloxazol-2-yl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine	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	Meth 15
163	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)anilino]pyrimidine	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	Meth 15
164	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-acetamidoanilino)pyrimidine	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	Meth 15

Example 165**5 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-aminoanilino)pyrimidine**

Sodium hydroxide (1.2g, 3.0mmole) was added to a solution of 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-acetamidoanilino)pyrimidine (Example 164; 1.25g, 3.88mmole) in isopropanol (12mL) and water (0.5mL) and the mixture heated under reflux for 90 minutes.

The mixture was allowed to cool and was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and EtOAc. The organic layer was separated and the volatiles evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM / 7M methanolic ammonia (96:4) to give the title compound (0.75g, 69%) as a brown solid. NMR: 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.

50
51**Preparation of Starting Materials :-**

The starting materials for the examples above are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example, the following reactions are an illustration, but not a limitation, of some of the starting materials used in the above reactions.

Method 1**5-(3-Dimethylaminoprop-2-enoyl)-1,2-dimethylimidazole**

5-(3-Dimethylaminoprop-2-enoyl)-2-methylimidazole (350mg, 1.95mmol) was suspended in DMFDMA (14ml) and the mixture stirred and heated at 100°C for 56 hours. The excess DMFDMA was removed by evaporation and the residue purified by chromatography eluting with DCM / MeOH (94:6) to give the title compound 111mg, (29%) as a solid. 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.

Method 2**2-(3-Chloroanilino)-4-(1-triphenylmethylimidazol-4-yl)pyrimidine**

4-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-triphenylmethylimidazole (Method 3) was treated with 3-chlorophenylguanidine under conditions analogous to those described in Example 7 to give the title compound; m/z: 514.

Method 3**4-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-triphenylmethylimidazole**

A suspension of 4-acetyl-1-triphenylmethylimidazole (Method 6; 11.9g, 33.9mmol) in DMFDMA (30ml) was heated at reflux for 24 hours. The solution was allowed to cool and the precipitate collected by filtration to give the title compound 10.7g, (78%). M/z: 408.

Methods 4-5

The following compounds were prepared by the procedure of Method 3.

Meth	Compound	M/z
4	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methylimidazole	180
5	1-Benzyl-5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazole	270

Method 6**4-Acetyl-1-triphenylmethylimidazole**

A solution of 4-(1-hydroxyethyl)-1-triphenylmethylimidazole (Method 10; 30.5g, 86mmol) in dioxane (500ml) was heated to 100°C. Manganese dioxide (63.6g, 0.73mol) was added in portions so that a gentle reflux was maintained. The mixture was allowed to cool slightly and the inorganic solids were removed by filtration. The volatiles were removed from the filtrate by evaporation to give the title compound 30.3 g, (99%) as a solid product. NMR: 2.55 (s, 3H), 7.04-7.40 (m, 15H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

10 Methods 7-8

The following compounds were prepared by the procedure of Method 6.

Meth	Compound	DATA
7	5-Acetyl-1-methylimidazole	M/z: 125
8	5-Acetyl-1-benzyl-2-methylimidazole	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)

Method 9**5-(1-Hydroxyethyl)-1-methylimidazole**

Methyl magnesium bromide (100ml of a 3M solution in diethyl ether, 0.30mol) was added dropwise to a solution of 5-formyl-1-methylimidazole (14.5g, 0.13mol) in THF (750ml) cooled to -20°C such that the reaction temperature was kept below 3°C. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and water (150ml) was carefully added. The aqueous mixture was continuously extracted with EtOAc. The EtOAc extract was dried, and the volatiles removed by evaporation to give the title compound 14.4g, (88%) as a solid product. 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).

Methods 10-11

The following compounds were prepared by the procedure of Method 9.

Meth	Compound	DATA
10	4-(1-Hydroxyethyl)-1-triphenylmethylimidazole	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-Benzyl-5-(1-hydroxyethyl)- 2-methylimidazole	M/z: 217
----	---	----------

Method 12**1-Benzyl-5-formyl-2-methylimidazole**

Benzyl bromide (21.4ml, 0.18mol) was added carefully to a mixture of 4-formyl-2-methylimidazole (18.1g, 0.16mol) and potassium carbonate (45.0g, 0.33mol) in DMF (100ml) at 0°C and the reaction mixture allowed to warm to ambient temperature. The mixture was then partitioned between EtOAc and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, the organic phase separated and dried. The volatiles were removed by evaporation to give the title compound as crude mixture of regioisomers 32.0g, (99%). M/z: 201.

Method 13**4-{N-[3-(Pyrrolidin-2-on-1-yl)propyl]sulphamoyl}aniline.**

Sulphanilyl fluoride (6.5g, 37.1mmol), 3-(pyrrolidin-2-on-1-yl)propylamine (5.79g, 40.8mmol) and triethylamine (5.69ml, 40.8mmol) in *n*-butanol (15ml) was heated at reflux for 10 hours. The mixture was allowed to cool, silica was added and the volatiles were evaporated. The residue was purified by chromatography eluting with DCM / MeOH (100:0) increasing in polarity to (90:10) to give the title compound m/z: 297.

Method 14

The following compound was prepared using the procedure of Method 13.

Meth	Compound	m/z
14	4-[N-(2-Tetrahydrofuranylmethyl)sulphamoyl]aniline	257

Method 15**5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazole**

2-Methyl-4-acetylimidazole (129g, 1.04mol) was dissolved in a mixture of DMF (900ml) and DMF.DMA (1.5l) and the mixture heated under reflux, under an atmosphere of nitrogen, for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature the product crystallised. The solid product was collected by filtration, washed with DMF.DMA and then ether and dried under vacuum at 40°C to give the title compound (115g, 57%) as a

pale brown crystalline solid. 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.

Methods 16-25

5 The following compounds were synthesised in an analogous method to Method 15.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
16 ¹	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-ethyl-2-methylimidazole	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	Meth 35
17 ²	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazole	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	Meth 36
18 ³	1-(1-Butene-4-yl)-5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-2-methylimidazole	(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	Meth 37
19 ⁴	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-(isopropyl)-2-methylimidazole	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	Meth 101
20 ¹	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-ethylimidazole	1.20 (t, 3H), 2.62 (q, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 5.56 (d, 1H), 7.51 (m, 2H)	208	Meth 96
21 ¹	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-methylimidazole	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	Meth 109
22 ⁵	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-isopropylimidazole	1.20 (d, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.53 (d, 1H), 7.50 (m, 2H)	222	Meth 98

23 6	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-trifluoromethylimidazole	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	Meth 92
24 4	5-(3-dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2,4-trimethylimidazole	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	Meth 107
25 5	5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1-methyl-2-methoxymethylimidazole	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	Meth 93

¹ Only DMF.DMA used as solvent.

² Reaction was worked up by evaporation. The resulting gum suspended in ether (60ml), the insolubles were removed by filtration and the filtrate was evaporated to give the product as a solid.

³ Reaction heated 96 hours. Reaction evaporated and residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ MeOH (100:0 increasing in polarity to 95:5).

⁴ Reaction was heated under reflux in neat DMF.DMA for 72hrs. Reaction mixture was evaporated and the residue triturated with ether and the solid product collected filtration.

10 ⁵ Purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 95:5).

⁶ Purified by flash chromatography on silica gel eluting with EtOAc/MeOH (100:0 increasing in polarity to 70:30).

15 ⁷ Purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/MeOH (98:2 increasing in polarity to 92.5:7.5)

Method 26

2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine

20 5-(3-Dimethylaminoprop-2-en-1-oyl)-1,2-dimethylimidazole (Method 15; 2.8g, 14.5mmol) and guanidine hydrochloride (3.5g, 36.3mmol) were suspended in 1-butanol (30ml). Sodium methoxide (3.1g, 58mmol) was added in one portion and the mixture heated under reflux, under an atmosphere of nitrogen, for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature and was pre-absorbed on to silica gel and purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (100:0

increasing in polarity to 95:5) to give the title compound (2.3g, 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.

Methods 27-32

5 The following compounds were synthesised in an analogous method to Method 26.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
27	2-Amino-4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)pyrimidine	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	Meth 16
28 ¹	2-Amino-4-[1-(2-methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]pyrimidine	2.35 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 6.49 (bra, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.11 (d, 1H)	234	Meth 17
29 ²	2-Amino-4-[1-(1-buten-4-yl)-2-methylimidazol-5-yl]pyrimidine	2.50 (s, 5H), 4.54 (t, 2H), 4.94 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.49 (bra, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.13 (d, 1H)	230	Meth 18
30 ³	2-Amino-4-(1-methyl-2-ethylimidazol-5-yl)pyrimidine	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	Meth 20
31 ³	2-Amino-4-(1-methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)pyrimidine	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	Meth 22
32 ⁴	2-Amino-4-(1-methyl-2-trifluoromethylimidazol-5-yl)pyrimidine	4.16 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.35 (d, 1H)	244	Meth 23

¹ Reaction refluxed for 2hrs 40mins. Reaction mixture was evaporated, water added and the mixture was extracted with EtOAc. The extract was washed with brine, dried and evaporated.

² Reaction evaporated under vacuum. Added water and extracted into EtOAc. Extract washed with brine, dried and evaporated.

10 ³ Purified by column chromatography on silica gel eluting with EtOAc/MeOH (100:0 increasing in polarity to 50:50).

54

⁴ Purified by column chromatography on silica gel eluting with EtOAc/MeOH (100:0 increasing in polarity to 70:30).

Method 33

5 1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazole

Triphenylmethyl chloride (24.5g, 88mmol) in DMF (100ml) was added dropwise over 1 hr to a solution of 2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazole (10g, 80mmol) and triethylamine in DMF (100ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours and then the volatiles were removed by evaporation. The resultant solid was triturated with water
10 (3 x 500ml) and ether (200ml), collected by filtration and dried under vacuum at 60°C to give the title compound (23.7g, 80%) as a pale yellow solid. 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.

Method 34

15 1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazole

1-(Triphenylmethyl)-2-methyl-4-(2-hydroxyethyl)imidazole (Method 33; 23.7g, 64mmol) was suspended in chloroform (180ml) under nitrogen. Activated manganese(IV)oxide (27.8g, 320mol) was added in one portion and the mixture heated at reflux for 3 hours. The reaction mixture was allowed to cool then filtered through a pad of
20 diatomaceous earth and the pad washed thoroughly with chloroform. The filtrate was evaporated to give the title compound (23.4g, 100%) as a pale yellow powder. NMR 1.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.13 (m, 6H), 7.37 (m, 9H), 7.52 (s, 1H); m/z 367.

Method 35

25 1-Ethyl-2-methyl-5-acetylimidazole

Ethyl triflate (11ml, 83.2mmol) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 1-(triphenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazole (Method 34; 23.4g, 64mmol) in DCM (300ml) and the mixture stirred for 5 hours at ambient temperature. The solution was diluted with DCM (100ml) and extracted with 1M aqueous citric acid solution (5 x 75ml). The
30 aqueous extracts were combined, basified with solid sodium hydrogen carbonate and the extracted with DCM (5 x 75ml). The organic extracts were combined, dried and evaporated to give the title compound (8.59g, 88%) as a pale yellow oil. NMR 1.32 (t, 3H), 2.41 (s, 6H), 4.29 (q, 2H), 7.68 (s, 1H); m/z 153.

Method 36**1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-5-acetylimidazole**

A solution of 2-methoxyethyl triflate (prepared on a 6mmole scale from 2-methoxyethanol and trifluoromethanesulphonic anhydride by the method published in
5 Synthesis 1982 85) in DCM (20ml) was added dropwise to a solution of 1-(triphenylmethyl)-2-methyl-4-acetylimidazole (Method 34; 1.5g, 4mmol) in DCM (5ml) and the mixture was stirred for 40 hours at ambient temperature. The volatiles were removed by evaporation to give a solid (2.4 g) which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM / MeOH (100:0 increasing in polarity to 95:5) to yield the title compound (660mg, 88%)
10 as a solid. 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.

Method 37**1-(1-Buten-4-yl)-2-methyl-5-acetylimidazole**

15 The title compound was synthesised in an analogous method to Method 36, using the triflate derived from cyclopropanemethanol. The title compound was obtained as an oil after flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ MeOH (100:0 increasing in polarity to 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.

20

Method 38**[N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]carbamoyloxymethyl]phenyl**

Chloromethyl methyl ether (5ml, 65mmol) added cautiously to a solution of [N-(2-hydroxyethyl)carbamoyloxymethyl]phenyl (6.45g, 33mmol) and diisopropylethylamine (12ml,
25 70mmol) in DCM (50ml) and the reaction was stirred at ambient temperature for 4 hours. The volatiles were removed by evaporation and the residue dissolved in EtOAc (100ml), washed 1M aqueous citric acid solution (2 x 50ml), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50ml), and then brine (50ml), dried and evaporated to give the title compound (7.64g, 97%) as a colourless oil. NMR 3.34 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.61 (t, 2H), 4.60 (s, 3H),
30 5.14 (m, 3H), 7.34 (m, 5H); m/z 262 (M+Na)⁺.

56
55**Method 39****N-[2-(Methoxymethoxy)ethyl]-4-iodobenzenesulphonamide**

A suspension of {N-[2-(methoxymethoxy)ethyl]carbamoyloxymethyl}phenyl (Method 38, 2.4g, 10mmol) and 10% palladium on carbon (300mg) in THF (20ml) was stirred under an atmosphere of hydrogen at ambient temperature for 18 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was placed under nitrogen. Triethylamine (1ml, 7.5mmol) and 4-iodophenylsulphonyl chloride (1.82g, 6mmol) were added and the mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was poured into a mixture of EtOAc (30ml) and 1M aqueous citric acid solution (30ml). The phases were separated and the aqueous phase washed with EtOAc (30ml). The organic extracts were combined, washed 1M aqueous citric acid solution (2 x 30ml), brine (30ml), dried and the volatiles removed by evaporation to yield the title compound (2.18g, 98%) as a waxy solid. 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)-.

Method 40**N-(2-Methoxyethyl)-4-iodobenzenesulphonamide**

A solution of 4-iodophenylsulphonyl chloride (3.64g, 12mmol) in DCM (30ml) was added dropwise to a solution of 2-methoxyethylamine (1.3ml, 15mmol) and triethylamine (2ml, 15mmol) in DCM (60ml) cooled by an ice bath to 0°C. The mixture was then allowed to warm to ambient temperature and stirred for 1 hour. The solvent was removed by evaporation and the resulting oil dissolved EtOAc (100ml) and washed with 1N aqueous citric acid solution (2 x 100ml), brine (100ml) and dried. The volatiles were removed by evaporation to give the title compound (4.1g, 100%) as a clear oil. 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.

Methods 41-53

The following compounds were synthesised in an analogous method to Method 40.

Ex	Compound	NMR	m/z
41	N-(Cyclopropylmethyl)-4-iodobenzenesulphonamide	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	<i>N</i> -(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)-4-iodobenzenesulphonamide	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	<i>N</i> -(2-Benzyloxyethyl)-4-iodobenzenesulphonamide	3.12 (q, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)	418
44	<i>N</i> -(2,2-Dimethoxyethyl)-4-iodobenzenesulphonamide	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	<i>N</i> -(Tetrahydrofurfur-2-ylmethyl)-4-iodobenzenesulphonamide	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	<i>N</i> -(3-Methoxypropyl)-4-iodobenzenesulphonamide	1.68 (m, 2H), 3.02 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)	356
47	<i>N</i> -(Cyclopropyl)-4-iodobenzenesulphonamide	0.60 (4H, d), 2.27 (1H, m), 4.85 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.90 (2H, d)	322 (M-H) ⁺
48	<i>N</i> -(4-Methylthiazol-2-ylmethyl)-4-iodobenzenesulphonamide	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	<i>N</i> -(3-Methylisoxazol-5-ylmethyl)-4-iodobenzenesulphonamide	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	<i>N</i> -(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-4-iodobenzene sulphonamide	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 ²	<i>N</i> -Propyl-4-iodobenzenesulphonamide	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	<i>N</i> -(<i>t</i> -Butyl)-4-iodobenzenesulphonamide	1.07 (s, 9H), 7.55 (m, 3H), 7.93 (d, 2H)	338 (M-H) ⁺
53	<i>N</i> -Allyl-4-iodobenzenesulphonamide	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 Starting material prepared according to JACS 1966; vol 88, 2302.

² Triethylamine was replaced by excess of the reacting amine.

Method 54

5 *N*-*t*-Butoxycarbonyl-4-iodobenzenesulphonamide

A solution of di-*t*-butyl dicarbonate (10g, 46mmol) in DCM (80ml) was added dropwise over 15min to a stirred solution of 4-iodobenzenesulphonamide (11.3g, 40mmol), 4-dimethylaminopyridine (488mg, 4mmol) and triethylamine (6.2ml, 44mmol) in DCM (50ml). The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours and the solvent was then removed by evaporation. The residue was dissolved in EtOAc (240ml), washed 1M aqueous citric acid solution (2 x 160ml), brine (160ml), dried and the solvent removed by evaporation to yield an orange solid. The crude product was recrystallized from EtOAc / isohexane, collected by filtration, washed twice with isohexane and dried to give the title compound (10.25g, 67%) as off white crystals. NMR 1.40 (s, 9H), 7.71 (d, 2H), 7.90 (d, 2H); m/z 382 (M-H)⁺.

15

Method 55

4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-(4-{*N*-(*t*-butoxycarbonyl)-*N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulphamoyl}anilino)pyrimidine

2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (50μl, 0.4mmol) followed by diisopropyl azodicarboxylate (0.1ml, 0.4mmol) was added to a stirred solution of 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[*N*-(*t*-butoxycarbonyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine (Example 36; 90mg, 0.2mmol) and triphenylphosphine (105mg, 0.4mmol) in anhydrous THF (4ml) under nitrogen at 0°C. The reaction was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 1 hour. The mixture was poured directly on to an Isolute SCX-2 column, eluted first with MeOH (8 x 15ml) and then the product was eluted with 2% methanolic ammonia (6 x 15ml). The solvent was evaporated and the residue dissolved in EtOAc (25ml), washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (2 x 25ml), dried and the solvent evaporated to give the title compound (77mg, 71%) as a yellow oil. 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.

30

Methods 56-57

The following compounds were synthesised in an analogous method to Method 55.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
56	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(<i>N</i> -(<i>t</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl)sulphamoyl)anilino]pyrimidine	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	Ex 36
57	4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-[<i>N</i> -(<i>t</i> -butoxycarbonyl)- <i>N</i> -(2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy)ethyl)sulphamoyl]anilino]pyrimidine	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	Ex 36

Method 58**5 4-Iodobenzenesulphonyl fluoride**

18-Crown-6 (0.5g) and potassium fluoride (11.6g, 200mmol) were added to a solution of iodobenzenesulphonyl chloride (30.3g, 100mmol) in acetonitrile (100ml) and the suspension was stirred for 18 hours at ambient temperature. The insolubles were removed by filtration and the solvent removed from the filtrate by evaporation. The residue was dissolved in EtOAc (300ml), washed with water (2 x 150ml), brine (100ml), dried and the solvent evaporated to give the title compound (27.54g, 96%) as a white solid. NMR 7.70 (d, 2H), 8.01 (d, 2H); m/z 286.

Method 59**15 4-(1,2-Dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(fluorosulphonyl)anilino]pyrimidine**

Caesium carbonate (2.3g, 7.2mmol) was added to a degassed solution of 2-amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine (Method 26; 756mg, 4mmol), 4-iodosulphonyl fluoride (Method 58; 1.50g, 5.2 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (92mg, 0.18mmol) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (124mg, 0.18mmol) in dioxane (36ml) under nitrogen. The mixture was heated at 80°C for 18 hours and then allowed to cool to ambient temperature. The mixture was poured into water (50ml) and extracted with DCM

48
57

gel eluting with iso-hexane/EtOAc (100:0 increasing in polarity to 10:1) to give the title compound (730mg, 69%) as a clear oil. 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.

5 Methods 63-64

The following compounds were synthesised in an analogous method to Method 62.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
63	<i>N</i> -(3-Morpholinopropyl)- <i>N</i> -methyl-4-iodobenzene sulphonamide	1.77 (m, 2H), 2.41 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.69 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.87 (d, 2H)	425	Meth 66
64	<i>N</i> -(<i>t</i> -Butyl)- <i>N</i> -methyl-4-iodobenzenesulphonamide	(CDCl ₃): 1.35 (s, 9H), 2.96 (s, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.83 (d, 2H)	n/a	Meth 52

Method 65

4-Mesylobromobenzene

- 10 To a solution of 4-bromothioanisole (22.3g, 11mmol) in DCM (250ml) was added m-chloroperoxybenzoic acid (40g, 23mmol) in 10g portions. The precipitate was removed by filtration and washed with DCM. The filtrate was evaporated in vacuo and the resultant solid recrystallized from EtOH (c.a. 180ml) to yield the title compound as colourless crystals 11.7g (45%). Mp 103-106°C.

15

Method 66

N-(3-Morpholinopropyl)-4-iodobenzenesulphonamide

- 20 4-Iodophenylsulphonyl chloride (3.03g, 10mmol) in DCM (30ml) was added dropwise over 15 minutes to a solution of 4-(3-aminopropyl)morpholine (1.75ml, 12mmol) and triethylamine (1.7ml, 12mmol) in DCM (50ml) cooled in an ice bath. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 15 minutes. Water (50ml) was added and the phases separated. The organic layer was washed with water (50ml) and brine (50ml), dried (Chemelut column 1010) and evaporated to give the title compound (4.10g, 100%) as a beige solid. 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.
- 25

(2 x 50ml). The organic extracts were combined, washed with brine (50ml), dried and the solvent evaporated. The residue was pre-absorbed on to silica gel and purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM / 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 97:3) to give the title compound (984mg, 71%) as a pale yellow solid. NMR
5 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.

Method 60

4-[1-(2-Methoxyethyl)-2-methylimidazol-5-yl]-2-N-(4-fluorosulphonylamino)pyrimidine

10 The title compound was synthesised from Method 28 in an analogous method to Method 59 except that the reaction was evaporated before aqueous work-up and extraction was with EtOAc. The crude product purified by column chromatography on silica gel eluting with DCM / MeOH (98:2 increasing in polarity to 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,
15 2H), 8.41 (d, 1H); m/z 392.

Method 61

2-Amino-5-bromo-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine

The title compounds was synthesised from Method 26 in an analogous method to
20 Example 145 except that the reaction was heated at 60°C for 1.5hrs, diluted with water and basified 2M aqueous sodium hydroxide solution. The resultant solid was collected by filtration and dried in vac oven at 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.

Method 62

N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-4-iodobenzenesulphonamide

Sodium hydride (144mg, 3.6mmol) was added in portions to a solution of N-(2-methoxyethyl)-4-iodobenzenesulphonamide (Method 40, 1g, 3mmol) in THF (10ml) and the mixture stirred at ambient temperature for 15 minutes. Iodomethane (230μl, 3.6mmol) was
30 added and the reaction stirred for 18 hours. Water (30ml) was added cautiously and the mixture extracted with ether (40ml). The combined organics were washed with brine (50ml), dried and the volatiles evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica

A
58**Method 67****1-[3-(*N,N*-Dimethylamino)propylthio]-4-bromobenzene**

3-(Dimethylamino)propyl chloride hydrochloride (3.48g, 22mmol) was added in portions to a suspension of 4-bromothiophenol (3.78g, 20mmol) and potassium carbonate (5.52g, 40mmol) in DMF (40ml) and the reaction mixture heated to 60°C for 15 minutes. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and poured into water (100ml) and extracted with EtOAc (2 x 100ml). The extracts were combined, washed with brine (3 x 100ml), dried (Chemelut column 1010) and evaporated to give the title compound (5.25g, 96%) as a pale yellow oil. 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.

Method 68**1-(3,3,3-Trifluoropropylthio)-4-bromobenzene**

3-Bromo-1,1,1-trifluoropropane (640µL, 6mmol) was added to a mixture of 4-bromothiophenol (945mg, 5mmol) and potassium carbonate (760mg, 5.5mmol) in DMF (5ml) and the reaction mixture heated at 40°C for 1 hour. The mixture was allowed to cool to ambient temperature and poured into water (50ml) and extracted with EtOAc (2 x 30ml). The extracts were combined, washed with brine (3 x 30ml), dried (Chemelut column 1010) and evaporated to give the title compound (1.36g, 95%) as a pale yellow oil. NMR 2.56 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.51 (d, 2H); m/z 285 (M⁺).

Method 69**1-(1-Butylthio)-4-bromobenzene**

The title compounds was synthesised in an analogous method to Method 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⁺).

Method 70**1-[3-(*N,N*-Dimethylamino)propylsulphonyl]-4-bromobenzene**

Oxone (14g, 23mmol) was added to a solution of 1-[3-(*N,N*-dimethylamino)propylthio]-4-bromobenzene (Method 67; 5.24g, 19.1mmol) in MeOH (150ml) and water (30ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 90 minutes. The reaction

mixture was poured onto an Isolute SCX-2 column, washed MeOH (6 x 40ml) and the product eluted with 2% methanolic ammonia (10 x 40ml). The solvent was evaporated and residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with DCM/ 2% methanolic ammonia (100:0 increasing in polarity to 94:6) to yield the title compound (4.68g, 80%) as a pale yellow oil. NMR 1.62 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.19 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 7.81 (m, 4H); m/z 306.

Method 71

1-(3,3,3-Trifluoropropylsulphonyl)-4-bromobenzene

10 Oxone (3.7g, 6mmol) was added to a solution of 1-(3,3,3-trifluoropropylthio)-4-bromobenzene (Method 68 1.36, 4.75mmol) in MeOH (25ml) and water (5ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours. The MeOH evaporated and water (20ml) added and the mixture extracted with DCM. The extracts were dried (Chemelut column CE1005) and solvent removed by evaporation to give the title compound (1.43g, 15 95%) as a white solid. NMR 2.62 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 7.86 (s, 4H); m/z 316 (M⁺).

Method 72

1-(1-Butylsulphonyl)-4-bromobenzene

The title compound was synthesised from Method 69 in an analogous method to 20 Method 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⁺).

Method 73

3-Methoxy-1-propanol methanesulphonate

25 Methanesulphonyl chloride (1.75ml, 22mmol) was added to a solution of 3-methoxy-1-propanol (1.81g, 20mmol) and triethylamine (3.35ml, 24mmol) in DCM (40ml) cooled in an ice bath and the mixture stirred at ambient temperature for 18 hours. DCM (25ml) and water (50ml) were added and the phases separated and the aqueous layer was extracted with DCM (25ml). The extracts were combined, washed with water (50ml) and brine (50ml), dried 30 (Chemelut column CE1010) and evaporated to give the title compound 3.25g (97%) as a pale yellow oil. NMR 2.00 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 4.38 (t, 2H).

60
59**Method 74****1-(3-Methoxypropylsulphonyl)-4-bromobenzene**

Potassium carbonate (2.8g, 20mmol) was added to a solution of 3-methoxypropan-1-yl methansulphonate (Method 73; 3.25g, 19.3mmol) and 4-bromothiophenol (3.48g, 18.4mmol) in DMF (30ml) and the mixture heated at 40°C for 4 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature, poured into water (100ml) and extracted with EtOAc (2 x 50ml). The extracts were combined, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50ml) and brine (2 x 50ml), dried (Chemelut column CE1010) and the volatiles removed by evaporation. The residue was dissolved in MeOH (150ml) and water (30ml) and oxone (13.4g, 21.6mmol) was added in portions. The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours. The MeOH was evaporated, water (50ml) added and the solution extracted with DCM (3 x 50ml). The extracts were combined, washed with brine (50ml), dried (Chemelut column CE1010), and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with iso-hexane : EtOAc (100:0 increasing in polarity to 90:10) to give the title compound (3.32g, 62%) as a colourless oil. 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).

Method 75**3-Hydroxyisoxazole**

Hydroxylamine hydrochloride (35g, 0.5mol) was added to a solution of sodium hydroxide (58g, 1.45mol) in water (580ml). MeOH (600ml) followed by ethyl propiolate (38ml, 0.37mol) in portions was then added and the resulting solution stirred at ambient temperature for 6 days. The mixture was acidified to pH2 with concentrated hydrochloric acid and then saturated with sodium chloride. The solution was extracted with DCM (8 x 500ml), the extracts combined, dried and the solvent evaporated. The solid residue was washed with hot iso-hexane (3 x 300ml) and the final suspension was allowed to cool and the resulting solid was collected by filtration, dried under vacuum to give the title compound (11.16g, 35%) as a white solid crystallised. NMR 6.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.16 (s, 1H). m/z 85 (M⁺).

Method 76**3-Oxo-2,3-dihydroisothiazole**

Glycinamide.HCl (1mol) was suspended in DMF (500ml) and SO₂Cl₂ (300ml) was added dropwise over 1.5 hours with cooling keeping the reaction temperature between 5-10°C.

The reaction was stirred at 10-15°C for 6 hours when water (500ml) was added cautiously. The solid was removed by filtration and the filtrate extracted with ether (2l). The Ethereal solution was washed brine (200ml) and evaporated *in vacuo* to yield a pale yellow solid (132g)– A. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 600ml). The DCM portions were
5 combined and washed with ether and water. The organic layer was washed brine and evaporated *in vacuo* to yield a cream solid (18g)– B. A & B were combined, dissolved in ether, dried and charcoal was added. The solution was filtered and the filtrate evaporated *in vacuo* to yield a pale yellow solid (104.3g). This solid was triturated with isohexane to yield the title compound (91.3g, 90%). Mpt: 102-5°C.

10

Method 77

Ethynylcarbamoyl

To liquid ammonia (300ml) was added methyl propiolate (52.4g, 0.62mol) over 2 hours keeping the temperature at –70°C. The ammonia was left to evaporate and the reaction
15 mixture evaporated *in vacuo* to yield the title compound (43g) which was used without any further purification. Mpt: 54-55°C.

Method 78

3-Oxo-2,3-dihydro-1,2,5-thiadiazole

To a stirred solution of ethynylcarbamoyl (Method 77; 43g, 0.62mol) in water (310ml) cooled in ice bath was added ammonium thiosulphate (92.35g, 0.62mol) in one portion. The reaction was allowed to warm to room temperature over 5 hours. To the reaction mixture was added a solution of iodine (79.2g, 0.31mol) in MeOH (1l) rapidly over 10 minutes to yield a dark solution. Ammonium thiosulphate was added until a yellow solution was obtained. The
25 solvent was evaporated to approximately 400ml and extracted ether (3 x 300ml). The ethereal solution was washed brine (100ml), passed through phase separation paper and evaporated *in vacuo* to yield the title compound as a pale orange solid (32.8g, 52%). Mpt: 70-71°C.

Method 79

3-[2-(*t*-Butoxycarbonylamino)ethoxy]isoxazole

Diisopropyl azodicarboxylate (1.1ml, 5.5mmol) was added dropwise to a solution of 2-(*t*-butoxycarbonylamino)ethanol (850µl, 5.5mmol), 3-hydroxyisoxazole (Method 75;

61
66

425mg, 5mmol) and triphenylphosphine (1.44g, 5.5mmol) in THF (20ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours. The solvent was evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with iso-hexane : EtOAc (100:0 increasing in polarity to 4:1) to give the title compound (506mg, 44%) as a white solid. 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.

Methods 80-84

The following compounds were synthesised in an analogous method to Method 79 using the appropriate amine and heterocycle as starting materials.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
80	3-[2-(<i>t</i> -Butoxycarbonylamino)ethoxy]isothiazole	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	Meth 76
81	3-[2-(<i>t</i> -Butoxycarbonylamino)ethoxy]-1,2,5-thiadiazole	1.38 (s, 9H), 3.31 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)	246	Meth 78
82	3-[3-(<i>t</i> -Butoxycarbonylamino)propoxy]isoxazole	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	Meth 75
83	3-[3-(<i>t</i> -Butoxycarbonylamino)propoxy]isothiazole	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)	259	Meth 76
84	3-[3-(<i>t</i> -Butoxycarbonylamino)propoxy]-1,2,5-thiadiazole	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	Meth 78

10

Method 85

3-(2-Aminoethoxy)isoxazole hydrochloride

4M Hydrogen chloride in dioxane (10ml) was added to a solution of 3-[2-(*t*-butoxycarbonylamino)ethoxy]isoxazole (Method 79; 500mg, 2.2mmol) in dioxane (10ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 3 days. The resulting solid was collected by filtration, washed with ether and dried to give the title compound (298mg, 83%) as a white solid NMR 3.20 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.13 (s, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.69 (s, 1H); m/z 129.

15

Methods 86-90

The following compounds were synthesised in an analogous method to Method 85.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
86	3-(2-Aminoethoxy) isothiazole hydrochloride	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	Meth 80
87	3-(2-Aminoethoxy)-1,2,5- thiadiazole hydrochloride	3.20 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 8.36 (m, 4H)	146	Meth 81
88	3-(3-Aminopropoxy) isoxazole hydrochloride	2.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.29 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 8.61 (s, 1H)	143	Meth 82
89	3-(3-Aminopropoxy) isothiazole hydrochloride	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	Meth 83
90	3-(3-Aminopropoxy)-1,2,5- thiadiazole hydrochloride	2.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 8.10 (s, 3H), 8.39 (s, 1H)	160	Meth 84

5 Methods 91-94

The following compounds were synthesised by the procedure as described in JOC 1987, 2714-2716.

Method	Compound
91	5-Methyl-4-(methylamino)isoxazole hydrochloride
92	5-Acetyl-2-(trifluoromethyl)imidazole
93	5-Acetyl-2-(methoxymethyl)imidazole
94	<i>N</i> -(5-Methyl-4-isoxazolyl)-2,2,2-trifluoroacetamide

Methods 95-109

10 The following compounds were prepared using procedures analogous to those described in JOC 1987, 2714-2726.

Ex	Compound	NMR	m/z	SM
95	5-Methyl-4-(<i>N</i> -methyl- <i>N</i> - propionylamino)isoxazole	1.09 (t, 3H), 2.08 (q, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 8.16 (s, 1H)	169	Meth 91

96	1-Methyl-2-ethyl-5-acetylimidazole	1.36 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.72 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.72 (s, 1H)	153	Meth 95
97	5-Methyl-4-(N-methyl-N-isobutyrylamino)isoxazole	1.03 (d, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 8.20 (s, 1H)	183	Meth 91
98	1-Methyl-2-isopropyl-5-acetylimidazole	1.36 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.75 (s, 1H)	167	Meth 97
99	4-(Isopropylamino)-5-methylisoxazole	CDCl ₃ 1.12 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.21 (1H, septuplet), 8.01 (s, 1H)	141	4-amino-5-methylisoxazole
100	5-Methyl-4-(N-isopropylacetamido)isoxazole	CDCl ₃ 1.02 (brs, 6H), 1.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.99 (1H, septuplet), 8.09 (s, 1H)	183	Meth 99
101	5-Acetyl-1-isopropyl-2-methylimidazole	1.40 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.08 (brm, 1H), 7.81 (s, 1H)	167	Meth 100
102	3,5-Dimethyl-4-aminoisoxazole	2.04 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.78 (s, 2H)	112	
103	N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-5-methyl-4-aminoisoxazole	(CDCl ₃) 2.32 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.52 (q, 2H), 8.06 (s, 1H)	181	Meth 94
104	3,5-Dimethyl-4-formamidoisoxazole	2.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 9.50 (s, 1H)	140	Meth 102
105	3,5-Dimethyl-4-methylaminoisoxazole	2.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.60 (d, 3H), 3.84 (s, 1H)	n/a	Meth 104

106	3,5-Dimethyl-4-(<i>N</i> -methylacetamido)isoxazole	1.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)	168	Meth 105
107	1,2,4-Trimethyl-5-acetyl-imidazole	2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 3.65 (s, 3H)	152	Meth 106
108	<i>N</i> -(2,2,2-Trifluoroethyl)- <i>N</i> -(5-methyl-4-isoxazolyl) acetamide	1.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 8.62 (s, 1H)	223	Meth 103
109	1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2-methyl-5-acetylimidazole	2.38 (s, 6H), 5.31 (q, 2H), 7.96 (s, 1H)	207	Meth 108

Method 110***N*-Methyl-4-aminobenzenesulphonamide**

5 4-Aminobenzenesulphonylfluoride (200mg, 1.14mmol) was dissolved in a solution of methylamine in EtOH (3mL, excess) and heated to 80°C for 45 minutes, then cooled to room temperature and left to stir overnight. The solvent was evaporated in vacuo and azeotroped with ether to yield the title compound as a solid (160mg, 75%). NMR: 2.12 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 7.37 (d, 2H); *m/z* 187.

10

Method 111**2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-5-chloropyrimidine**

15 2-Amino-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine (Method 26; 378mg, 2mmol) and *N*-chlorosuccinimide (267mg, 2mmol) were dissolved in glacial acetic acid (7ml) under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was heated at 65°C for 18 hours when further *N*-chlorosuccinimide (89mg, 0.66mmol) was added and the reaction heated at 65°C for an additional 2 hours. The volatiles were removed by evaporation and the residue dissolved in water (10ml). The solution was adjusted to pH 11-12 by addition of 40% aqueous sodium hydroxide solution. The precipitated solid was collected by filtration and washed sparingly
20 with water, dried under vacuum at 60°C to give the title compound (344mg, 77%) as a yellow solid. NMR 2.35 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); *m/z* 224.

67
62**Example 166**

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

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

5

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

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

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

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

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

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

5

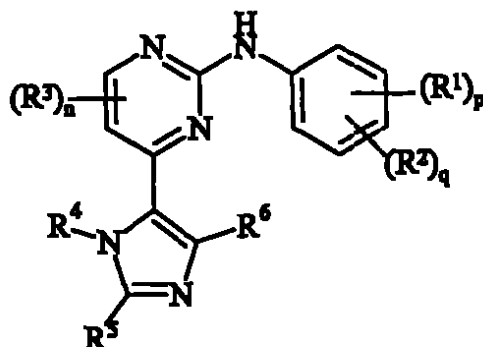
Note

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

10

Claims

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^1 is halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl;

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

10 R^2 is sulphamoyl or a group R^a-R^b ;

q is 0-2; wherein the values of R^2 may be the same or different; and wherein $p + q = 0-5$;

R^3 is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkanoyl, N -(C_{1-3} alkyl)amino, N,N -(C_{1-3} alkyl) $_2$ amino, C_{1-3} alkanoylamino, N -(C_{1-3} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-3} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-3} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, N -(C_{1-3} alkyl)sulphamoyl or N,N -(C_{1-3} alkyl) $_2$ sulphamoyl; wherein R^3 may be optionally substituted on carbon by one or more R^c ;

n is 0 to 2, wherein the values of R^3 may be the same or different;

20 R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl or a carbon-linked heterocyclic group; wherein R^4 may be optionally substituted on carbon by one or more R^d ; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^e ;

25 R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, C₃₋₈cycloalkyl or a 4-7 membered saturated heterocyclic group; wherein R⁵ and R⁶ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^a; and
 5 wherein if said 4-7 membered saturated heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^f;

R^a is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenyl, a heterocyclic group, phenylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or
 10 more R^a; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^b;

R^b is -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- or -N(R^m)SO₂-; wherein R^m is hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more R¹ and r is 1-2;

15 R^d, R^e and R¹ are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl,
 20 *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl, heterocyclic group, phenylC₁₋₆alkyl-R^a-, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl-R^a-, phenyl-R^a- or (heterocyclic group)-R^a-; wherein R^d, R^e and R¹ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^j; and
 25 wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^k;

R^a is -O-, -N(R^p)-, -C(O)-, -N(R^p)C(O)-, -C(O)N(R^p)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^p)- or -N(R^p)SO₂-; wherein R^p is hydrogen or C₁₋₆alkyl and s is 0-2;

R^f, R^h, R^k and Rⁿ are independently selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl,
 30 *N,N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^f, R^h, R^k and Rⁿ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R¹; and

R^a , R^b , R^1 and R^j are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

10

2. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein R^1 is halo, amino, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

15

3. A compound of formula (I) according to either of claims 1 or 2 wherein p is 0-2; wherein the values of R^1 may be the same or different or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

20

4. A compound of formula (I) according to any one of claims 1-3 wherein R^2 is sulphamoyl or a group R^a-R^b ; wherein

R^a is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cycloalkyl, phenyl or a heterocyclic group; wherein R^a may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ;

R^b is $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ or $-N(R^m)SO_2-$; wherein R^m is hydrogen or C_{1-6} alkyl and r is 2;

25

R^5 is selected from halo, hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylS(O)_a, wherein a is 2, C_{3-8} cycloalkyl, phenyl, heterocyclic group, phenyl C_{1-6} alkyl- R^6 - or (heterocyclic group)- R^6 -; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^j ;

R^6 is -O-; and

R^j is selected from halo, hydroxy, methyl or methoxy;

30

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

5. A compound of formula (I) according to any one of claims 1-4 wherein q is 0 or 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

6. A compound of formula (I) according to any one of claims 1-5 wherein q is 1 and R² is para to the -NH- of the aniline of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

7. A compound of formula (I) according to any one of claims 1-6 wherein R³ is halo or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

8. A compound of formula (I) according to any one of claims 1-7 wherein n is 0 or 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

9. A compound of formula (I) according to any one of claims 1-8 wherein R⁴ is hydrogen, C₁₋₆alkyl or C₂₋₆alkenyl; wherein R⁴ may be optionally substituted on carbon by one or more R⁴; wherein

R⁴ is selected from halo, amino, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoylamino, C₁₋₆alkylsulphonylamino, phenyl or heterocyclic group; or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

10. A compound of formula (I) according to any one of claims 1-9 wherein R⁵ and R⁶ are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl; wherein R⁵ and R⁶ independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R⁶; wherein

R⁶ is selected from halo or methoxy;

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

11. A compound of formula (I) (as depicted in claim 1) wherein:

R¹ is chloro, amino, methyl or methoxy;

p is 0-2; wherein the values of R¹ may be the same or different;

R² is sulphonamoyl, N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)sulphonamoyl, N-(cyclopropylmethyl)sulphonamoyl, N-(furan-2-ylmethyl)sulphonamoyl, N-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl)sulphonamoyl, N-(cyanomethyl)sulphonamoyl, N-

66
65

(carbamoylmethyl)sulphamoyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-(4-fluorobenzyl)sulphamoyl, *N*-(pyridin-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(pyridin-3-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(4-methylthiazol-2-yl)sulphamoyl, *N*-(3-methylisoxazol-5-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)sulphamoyl, *N*-(2-methylpyrazin-5-yl)sulphamoyl, *N*-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-hydroxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2,2-trifluoroethyl)sulphamoyl, *N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-mesyloethyl)sulphamoyl, *N*-(2-benzyloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethoxyethyl)sulphamoyl, *N*-[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]sulphamoyl, *N*-(2-piperidin-1-ylethyl)sulphamoyl, *N*-[2-(methoxymethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N*-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]sulphamoyl, *N*-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulphamoyl, *N*-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)sulphamoyl, *N*-(2-pyridin-2-ylethyl)sulphamoyl, *N*-(2-pyridin-4-ylethyl)sulphamoyl, *N*-(2-isoxazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-isothiazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-(2-1,2,5-thiadiazol-3-yloxyethyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl, *N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1yl)propyl]sulphamoyl, *N*-(3-methoxypropyl)sulphamoyl, *N*-propylsulphamoyl, *N*-(2,3-dihydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-morpholinopropyl)sulphamoyl, *N*-[3-(*N,N*-dimethylamino)propyl]sulphamoyl, *N*-(3,3,3-trifluoropropyl)sulphamoyl, *N*-(2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-ethoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(2-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isopropoxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isopropoxy-2-hydroxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isoxazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-isothiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(3-1,2,5-thiadiazol-3-yloxypropyl)sulphamoyl, *N*-(1,1-dimethylpropyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-(3-morpholinopropyl)sulphamoyl, *N*-butylsulphamoyl, *N*-*t*-butylsulphamoyl, *N*-(2-hydroxybutyl)sulphamoyl, *N*-methyl-*N*-*t*-butylsulphamoyl, *N*-pentylsulphamoyl, *N*-(5-hydroxypentyl)sulphamoyl, *N*-(4,5-dimethyloxazol-2-yl)sulphamoyl, *N*-(cyclopropyl)sulphamoyl, *N*-(cyclobutyl)sulphamoyl, *N*-(3-trifluoromethylphenyl)sulphamoyl, *N*-allylsulphamoyl, *N*-(2-propynyl)sulphamoyl, *N*-methylcarbamoyl, acetamido, mesylamino or mesyl;

q is 0 or 1;

*R*³ is bromo or chloro;

n is 0 or 1;

*R*⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, 3-butenyl, benzyl, 2-phthalimidoethyl, 2-aminoethyl, 2-methoxyethyl, 2-acetamidoethyl, 2-mesyloaminoethyl or 2,2,2-trifluoroethyl;

R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, trifluoromethyl or methoxymethyl;

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

5 12. A compound of formula (I) selected from:

2-{4-[*N*-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}-4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)pyrimidine;
4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[*N*-(2-methoxyethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine;
4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[*N*-(3-methoxypropyl)sulphamoyl]anilino}
pyrimidine;

10 4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-{4-[*N*-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}
pyrimidine;

4-(1-ethyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(*N*-cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine;

4-(1-methyl-2-isopropylimidazol-5-yl)-2-{4-[*N*-(cyclopropylmethyl)sulphamoyl]anilino}
pyrimidine;

15 4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(*N*-cyclopropylsulphamoyl)anilino]pyrimidine;

4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-[4-(*N*-cyclobutylsulphamoyl)anilino]pyrimidine;

4-(1,2-dimethylimidazol-5-yl)-2-{4-[*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)sulphamoyl]anilino}pyrimidine;
and

4-(1-isopropyl-2-methylimidazol-5-yl)-2-[4-(*N*-cyclobutylsulphamoyl)anilino]pyrimidine;

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

13. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a
pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of
claims 1-12 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

25

14. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo*
hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1-12 for use as a medicament.

15. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in*
30 *vivo* hydrolysable ester thereof, as defined in any one of claims 1-12 in the manufacture of a
medicament for use in the production of a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect
in a warm-blooded animal such as man.

17
66

16. A method of producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof as claimed in any one of claims 1-12.

17. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1-7 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal such as man.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 01/03864

67

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/04 A61P35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 01 37835 A (ADAMS JERRY L ;JOHNSON NEIL W (US); MURRAY JEFFREY H (US); SMITHKL) 31 May 2001 (2001-05-31) page 1, line 7 -page 1, line 9; claim 1	1-17
A	US 5 859 041 A (BILODEAU MARK T ET AL) 12 January 1999 (1999-01-12) abstract examples 1-44	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the International filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to as oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- 'd' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

25 October 2001

Date of mailing of the International search report

02/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Inter
al Application No
PCT/GB 01/03864

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0137835	A	31-05-2001	AU	1529901 A	04-06-2001
			AU	1623601 A	04-06-2001
			WO	0138324 A2	31-05-2001
			WO	0137835 A1	31-05-2001
US 5859041	A	12-01-1999	AU	708883 B2	12-08-1999
			AU	3380997 A	07-01-1998
			CA	2257200 A1	18-12-1997
			EP	0906307 A1	07-04-1999
			JP	2000515125 T	14-11-2000
			WO	9747618 A1	18-12-1997

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
14 de Marzo de 2002 (14.03.2002)



(10) Número Internacional de Publicación

PCT

WO 02/20512 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 403/04,
A61P 35/02

(74) Agentes: NELSON, Michael, Andrew et al;
Astrazeneca, Global Intellectual Property,
Merseydale, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG (GB)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB01/03884

(22) Fecha de Presentación Internacional:
30 de Agosto de 2001 (30.08.2001)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
* 0021726.5 5 de Septiembre de 2000 (05.09.2000) GB

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

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN
(GB)

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

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

publicada:

- con Informe internacional de búsqueda

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

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
BREAULT, Gloris, Anne [US/GB]; Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). NEWCOMBE,
Nicholas, John [GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG (GB); THOMAS, Andrew, Peter
[GB/GB]; Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB).

(54) Título: IMIDAZOLO-5-IL-2-ANILINO-PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA INHIBICIÓN DE LA
PROLIFERACIÓN CELULAR

(57) Extracto: Compuestos de la fórmula (I) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, p, q, y son como se define, y se
describen sales de aceptación farmacéutica y ésteres hidrolizables in vivo. Igualmente se describen procesos para
su preparación y su empleo como medicamentos, particularmente medicamentos para producir un efecto inhibidor
del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

WO 02/20512 A1

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.

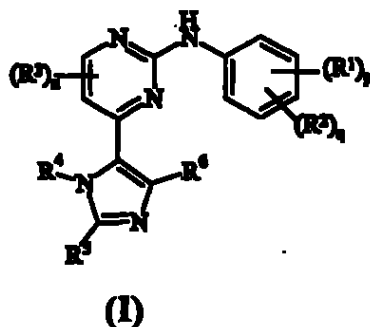
En consecuencia, se ha reconocido que un inhibidor de quinasas de ciclo celular, particularmente inhibidores de CDK2, CDK4 y/o CDK6 (que

70.

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:

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

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

R² es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b-;

q es 0-2; en donde los valores de R² pueden ser los mismos o diferentes; y en donde p + q = 0-5;

26
71

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, $N-(C_{1-3}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-3}alquil)amino$, $C_{1-3}alcanoilamino$, $N-(C_{1-3}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-3}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-3}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-3}alquil)sulfamoilo$ o $N,N-(C_{1-3}alquil)_2sulfamoilo$; 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_{3-6} 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} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilamino$, C_{3-6} 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_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} 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 ;

72

R^b es $-C(O)-$, $-N(R^m)C(O)-$, $-C(O)N(R^m)-$, $-S(O)_r-$, $-OC(O)N(R^m)SO_2-$, $-SO_2N(R^m)-$ 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^s 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} alquil $S(O)_a$ 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_{3-6} 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^s 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 $-O-$, $-N(R^p)-$, $-C(O)-$, $-N(R^p)C(O)-$, $-C(O)N(R^p)-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^p)-$ o $-N(R^p)SO_2-$; en donde R^p es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;

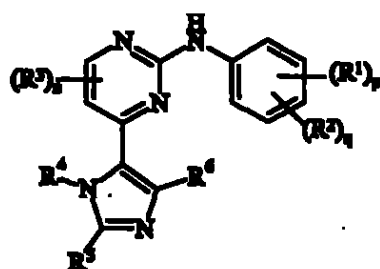
R^f , R^h , R^k y R^n se seleccionan independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, carbamoilo, $N-(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; en donde R^f , R^h , R^k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

R^e , R^g , R^i 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;

73

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

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



(I)

en donde:

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

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

R² es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b;

q es 0-2; en donde los valores de R² pueden ser los mismos o diferentes; y en donde p + q = 0- 5;

R³ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcanoilo, N-(C₁₋₃alquil)amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂amino, C₁₋₃alcanoilamino, N-(C₁₋₃alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂carbamoilo, C₁₋₃alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, N-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₃alquil)₂sulfamoilo; en donde R³ puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^c;

n es 0 a 2, en donde los valores de R³ pueden ser los mismos o diferentes;

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₆cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico enlazado a carbono; en donde R⁴ 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^e;

74

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, $N-(C_{1-6}$ alquilamino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)2sulfamoilo, 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^f ; 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^b ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^b ;

R^b es -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^m)- o -N(R^m)SO₂-;

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^e 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} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N-(C_{1-6}$ alquilcarbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N-(C_{1-6}$ alquilsulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil- R^o - o (grupo heterocíclico)- R^o -; en donde R^d , R^e y R^i independientemente de cada uno puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ;

25

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)_r-, -SO₂N(R^p)- o -N(R^p)SO₂-; en donde R^p es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y s es 0-2;

R^f , R^h , R^k y R^n se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, NN-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, 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^e , R^e , R^l y R^l 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, "C₁₋₆alquilo" incluye C₁₋₄alquilo, C₁₋₃alquilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. No obstante, referencias a grupos alquilo individuales tales como 'propilo' son específicos de la versión de cadena recta únicamente y referencias a grupos individuales alquilo de cadena ramificada tales como 'isopropilo' son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenilC₁₋₆alquilo" incluye fenilC₁₋₄alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

97
76

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

Un "grupo heterocíclico" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, salvo que se especifique lo contrario, estar enlazado a carbono o nitrógeno, en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-\text{C}(\text{O})-$, 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 $-\text{CH}_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-\text{C}(\text{O})-$ 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,

77

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

Un ejemplo de " C_{1-6} alcanoiloxi" es acetoxi. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxycarbonilo" incluyen C_{1-4} alcoxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*-butoxycarbonilo. 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, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_r" en donde r es 1 a 2" incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, 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,

A
78

dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "C₃₋₆cicloalquilo" son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo" incluyen piridilmetilo, 3-morfolinopropilo y 2-pirimid-2-iletilo. Ejemplos de "C₃₋₆cicloalquilC₁₋₆alquilo" 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 acídica 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-hidroxietil)amina.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxilo 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 C₃₋₆cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquílicos 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 hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de

80
79

fosfato y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para producir el grupo hidroxilo original. Ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcóxicarbonilo (para producir ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para producir carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados a partir de un átomo de nitrógeno en anillo mediante un grupo metileno a la posición 3- ó 4- del anillo benzoilo.

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 R^4 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 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^E ;

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^E 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^E ,

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

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



R^j se selecciona de hidroxilo.

Particularmente R_2 es sulfamoilo, N -(tetrahydrofuran-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_{3-6} cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^b ;

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^b 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} alquil $S(O)_a$ en donde a es 2, C_{3-6} 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^b ;

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;

82

R^8 se selecciona de fluoro, hidroxilo, amino, ciano, carbamoilo, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etoxietoxi, etoxietoxietoxi, *N,N*-dimetilamino, mesilo, ciclopropilo, fenilo, tetrahydrofurano, 2-oxopirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, morfolino, piperidinilo, furano, tiazolilo, pirazinilo, isoxazolilo, tetrahidropirano, piridilo, benciloxi, isoxazoliloxi, isotiazoliloxi, 1,2,5-tiadiazoliloxi; en donde R^8 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 R^2 es sulfamoilo, *N*-(*t*-butoxicarbonil)sulfamoilo, *N*-(tetrahydrofur-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-

83 84

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 R^2 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.

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 n 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.

84 15

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.

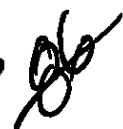
En otro aspecto de la invención, preferiblemente R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alquenilo; en donde R^4 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^d ; en donde

R^d se selecciona de halo, amino, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} 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.

85 

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 or 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 or 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.

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^f .

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

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

86

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;

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

87 

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

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^c 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} alquil $S(O)_a$ en donde a es 2, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil C_{1-6} alquil- R^d o (grupo heterocíclico)- R^d ; en donde R^c puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ;

R^d es $-O-$;

R^j 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 -(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoilo, (ciclopropilmetil)sulfamoilo, N -(fur-2-ilmetil)sulfamoilo, N -(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)sulfamoilo, N -(cianometil)sulfamoilo, N -

88 89

(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-iloxietal)sulfamoilo, *N*-(2-isotiazol-3-iloxietal)sulfamoilo, *N*-(2-1,2-5-tiadiazol-3-iloxietal)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(2-metoxietal)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;

*R*³ es bromo o cloro;

89

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*.

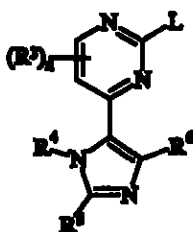
En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

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 reaccionan con el compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica.

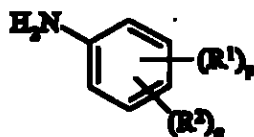
Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, proceso que (en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, p y q son, salvo que se especifique lo contrario, como se define en fórmula (I)) consta de:

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



(II)

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

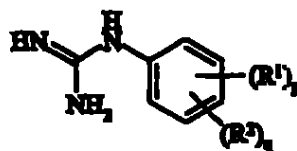


(III)

91
90

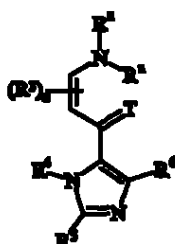
o

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



(IV)

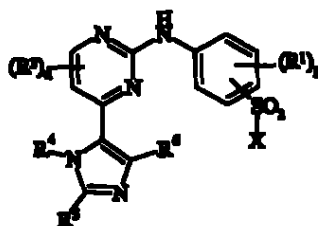
con un compuesto de fórmula (V):



(V)

en donde T es O ó S; R^x puede ser el mismo o diferente y se selecciona de C₁₋₆alquilo;

Proceso c) para compuestos de fórmula (I) donde R² es sulfamilo o un grupo R^a-R^b -y R^b es -NHSO₂-; hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (VI):



(VI)

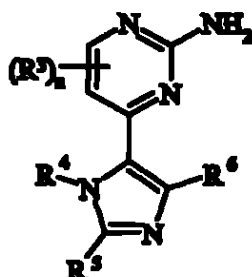
en donde X es un grupo desplazable; con una amina de fórmula (VII):



(VII)

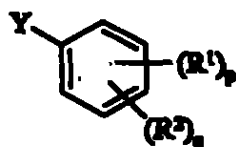
Proceso d) para compuestos de fórmula (I); hacer reaccionar una pirimidina de fórmula (VIII)

9/9/97



(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.

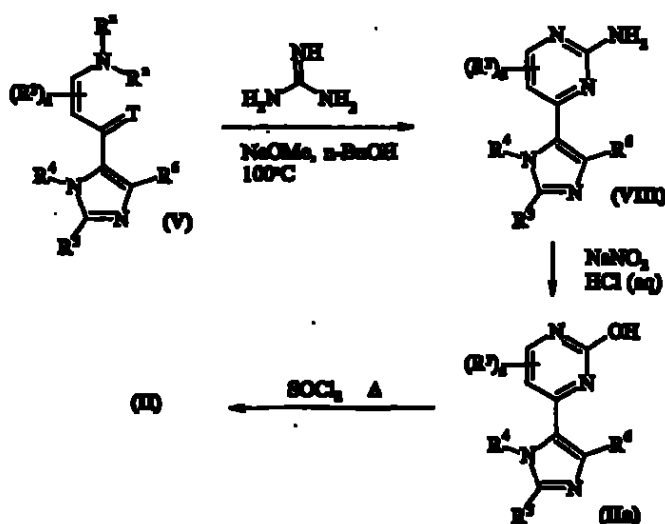
92 GB

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*-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*:



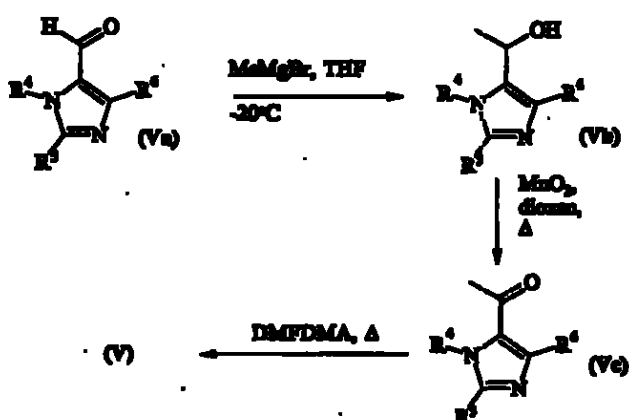
Esquema 1

93

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*:



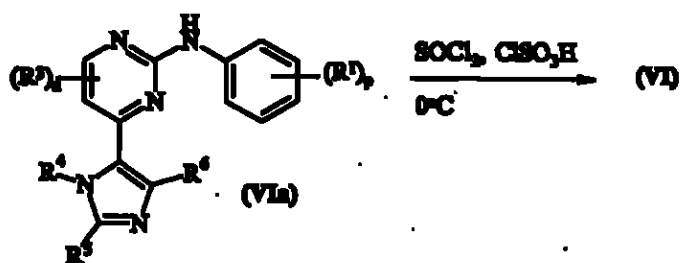
Esquema 2

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*:

94



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

96
95

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*-

97
96

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 químico.

AB
92

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-Glutación Transferasa, IgG de conejo (obtenida de Sondas Moleculares), 61mM EDTA y 50Mm HEPES pH 7.5 que contenían 0.05% de azida de sodio.

CA
98

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 MnCl₂, 1mM DTT, 100 µM vanadato de sodio, 100µM NaF, 10mM glicerofosfato de sodio, BSA (1mg/ml final).

Sustrato de Prueba

En este ensayo sólo se usó parte de la proteína 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 quinasas (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 quinasas. Se agruparon fracciones que contenían GST-Rb(792-

40
99

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,

101
100

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 MgCl₂, 1mM DTT, 10mM glicerofosfato, 0.1mM ortovanadato de sodio, 0.1mM NaF, 1mM PMSF, 1µg/ml leupeptina y 1µg/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 IC₅₀ o dosis en el rango 250µl a 1nM.

Cuando se prueba en el ensayo ya mencionado in-vitro la actividad inhibidora de CDK2 de Ejemplo 14 se midió como IC₅₀ = 0.146µM.

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 tinte

102
101

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 100µl 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% CO₂) 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 100µl 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 IC₅₀ 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.

102

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 m² 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 inhibitoras 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,

104
103

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 disolución, 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

405
104

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 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.

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

106
105

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

707
106

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.

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.

408
107

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 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 farmacéuticas, 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

709
108

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.

110
109

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), antiprogéstógenos, 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 metaloproteínasa 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,

110

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

112
111

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);

113
112

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;
DMF	<i>N,N</i> -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 acídicos, 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;

f14
113

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 suspension 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 (NaSO₄) 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, 3R), 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.

114

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-sulfamoilanolino)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 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 trituró 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.

113
115**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 trituró 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, 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 de 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

112

(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.

119

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).

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

119

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-sulfamoil-anilino)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 15 usando los intermedios apropiados.

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-Dihidroxi)propil]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]sulfamoil}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-Furanil)metil]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),	411

f21

21	2-{4-[N-(2-Hidroxietyl)sulfamoil]anilino}-4-(1-metilimidazol-5-il) pirimidina	7.83 (s, 1H), 7.85-7.94 (m, 3H), 8.48 (d, 1H), 9.91 (s, 1H) 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}-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il) pirimidina	0.00-0.05 (m, 2H), 0.27-0.33 (m, 2H), 0.7-0.8 (m, 1H), 2.34 (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)	399

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

122

la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) 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)sulfamoi] 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

Ejemplo 28

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

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-oi)-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 trituró 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.

123

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 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H)	334	Mét. 21
31	2-Anilino-4-(1,2,4-trimetilimidazol-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-Anilino-4-(1--2-isopropilmetilimidazol-5-il)pirimidina	1.44 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 5.72 (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	2-Anilino-4-(1-metil-2-metoximetilimidazol-5-il)pirimidina	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

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

24

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)sulfamoil] 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 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.

125

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
36	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -t, butoxicarbonilsulfamoil) 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-dimetil,3-dioxalon-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	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
43	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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)	413	Mét. 41, Mét. 27
44	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(2-metoxi-etil)- <i>N</i> -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)	417	Mét. 62, Mét. 26
45	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(metoxietil)- <i>N</i> -metil	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	431	Mét. 62, Mét.

126

	sulfamoil]anilino} pirimidina	(d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.70 (m, 4R), 8.38 (d, 1H)	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)	344	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)	486	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)	415	Mét. 70, Mét. 26
49	4-(1,2-Dimetilimidazol- 5-il)-2-[4-(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)	426	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)	386	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)	402	Mét. 74, Mét. 26
52 1	4-(1-Etil-2-metil- imidazol-5-il)-2-(4-{N- [2-(metoxi-metoxi) etil]sulfamoil} anilino)pirimidina	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 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.39 (d, 1H)	447	Mét. 39, Mét. 27
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)	399	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)	470	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)	454	Mét. 49, Mét. 27
56 2	4-(1-Etil-2-metil- imidazol-5-il)-2-{4-[N-	1.23 (t, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.70 (m, 6H),	459	Mét. 50,

	(1,4-dioxan-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	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)		Mét. 27
57	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -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)	419 M-H	Mét. 111, Mét. 51
58	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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).	431 M-H	Mét. 111, Mét. 41
59	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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).	449 M-H	Mét. 111, Mét. 46
60	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(<i>t</i> -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).	433 M-H	Mét. 111, Mét. 52
61 3	4-[1-(2-Metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[<i>N</i> -(2-metoxietil)sulfamoil]anilino} pirimidina	2.40 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 33.18 (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)	447	Mét. 28, Mét. 40
62 4	4-[1-(1-Buteno-4-il)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[<i>N</i> -(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)	443	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 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (d, 2H) 8.60 (s, 1H) 9.70 (s, 1H)	343	Mét. 61,
64 6	4-(1-Metil-2-etilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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)	443	Mét. 30, Mét. 45
65 6	4-(1-Metil-2-etilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -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)	417	Mét. 30, Mét. 40
66 7	4-(1-Metil-2-isopropilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -	1.40 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 73.42 (t, 2H), 3.96 (s, 3H),	431	Mét. 31,

128

	(2-metoxietil)sulfamoil] anilino} pirimidina	4.98 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.40 (d, 1H)		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)	427	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)	457	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)	413	Mét. 30, Mét. 41
70 7	4-(1-Metil-2-trifluorometilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(tetrahidrofur-2-ilmetil)sulfamoil]anilino} pirimidina	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), 7.73 (d, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.60 (d, 1H), 10.10 (s, 1H)	483	Mét. 32, Mét. 45
71	5-Cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(N- <i>t</i> -butil-N-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)	447 M-H	Mét. 111, Mét. 64
72	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(N-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)	399	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).

12

- 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 días. Los volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se trituró 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-[2-2-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-	2.68 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.20 (s, 3 H), 3.40 (m, 14 H), 4.08 (s, 3	535	Mét. 57

130

[*N*-(2-{2-[2-(2metoxietoxi)etoxi]etoxi}etil)sulfamoil] anilino}pirimidina 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)

Ejemplo 76**4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[*N*-(2-mesiletil) sulfamoil] anilino}pirimidina**

4-Dimetilaminopiridina (3 mg, 0.025 mmol) y 3-metioxiopropilamina (200 µl, 2 mmol) se agregaron a una solución de 4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-(4-(fluorosulfonyl)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.

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-[<i>N</i> -(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-{ <i>N</i> -[2-(<i>N,N</i> -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-[<i>N</i> -(2-piperidin-1-ilet) 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*-(tetrahydrofur-2-ilmetil)sulfamoil] anilino}pirimidina**

131

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 trituró 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.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z
81 ¹	4-[1-(2-Metoxietil)-2-metilimidazol-5-il]-2-{4-[N-(ciclopropilmetil)sulfamoyl]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)sulfamoyl]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

132

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 agua (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.

Ej.	Compuesto	NMR	m/z	SM
84	4-(1-Etil-2-metil-imidazol-5-il)-2-{4-[N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)sulfamoil]anilino}pirimidina	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,	383 (M-H)	Ej. 5

133

		1H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)		
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-hidroxiampil)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-hidroxiampil)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-hidroxietil)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)etoksi)etil]sulfamoil}anilino}pirimidina	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), 7.42 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.93 (s, 1H)	431 (M-H) ⁺	Ej. 5
93	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(pirid-2-ilmetil)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-ilmetil)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	429 (M-H) ⁺	Ej. 5

134

	anilino}pirimidina	(t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)		
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-iletil)sulfamoil]anilino}pirimidina	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), 7.67 (m, 3H), 7.9 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.93 (s, 1H)	448 (M-H) ⁺	Ej. 5
102	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-pirid-4-iletil)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	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	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	4-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-2-	0.30 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 2.03	453	Ej.

1	metil- imidazol-5-il]-2-(4-(<i>N</i> -ciclopropilsulfamoil) anilino)pirimidina	(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)	30	
107 5	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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 32	Ej.
108 3	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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 31	Ej.
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 63	Ej.
110	5-Bromo-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -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 63	Ej.
111 4	5-Bromo-4-(1,2-4 dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(3-metoxipropil) sulfamoil]anilino} pirimidina	1.58 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.28 (m, 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)	498 63	Ej.
112 4	5-Bromo-4-(1,2-4 dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -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 63	Ej.
113 4	5-Bromo-4-(1,2-4 dimetilimidazol-5-il)-2{4-[<i>N</i> -(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 63	Ej.
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 31	Ej.
115 3	4-(1,2,4-Trimetilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -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 31	Ej.
116 5	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(3- <i>N,N</i> -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 31	Ej.
117 3	4-(1,2,4-Trimetil-imidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -t-butilsulfamoil	1.08 (s, 9H), 2.27 (s, 3H) 2.34 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.95 (d, 1H),	414 31	Ej.

136

	anilino]pirimidina	7.25 (s, 1H),) 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)		
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, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	385	Ej. 5
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).

137

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-hidroxi)etoxi]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 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-hidroxipropil)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- iloxietil)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- iloxietil)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), 9.80 (s, 1H)	487	Mét. 87, Ej. 28
131 1	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)- 2-{4-[N-(3-isoxazol-3- iloxipropil)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
132 1	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)- 2-{4-[N-(3-isotiazol-3- iloxipropil)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
133 1	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
135 1	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
136 2	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
137	4-(1-Isopropil-2-	0.40 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 1.50	413	Ej.32

139

3	metilimidazol-5-il)-2-[4-(<i>N</i> -ciclopropilsulfamoil)anilino]pirimidina	(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)		
138	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(ciclopropilmetil)sulfamoil]anilino}pirimidina	0.09 (m, 2H), 0.36 (m, 2H), 0.81 (m, 1H), 1.49 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 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)	427	Ej.32
139	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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	4-(1-Isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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-[<i>N</i> -(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. 89
144	4-(1-Etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(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).

140

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 μ l, 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.

141

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), 7.82 (m, 3H), 8.61 (s, 1H)	497	Ej. 37
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

142

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.

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 (s, 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-ihidroxiopropil)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, 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-sulfamoilanolino) pirimidina

Una mezcla de 5-cloro-4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(*t*-butil)sulfamoil]anolino}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-(<i>N</i> -metilsulfamoil)anolino] 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.71

Ejemplo 157

144

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

Bromo (75.5 mg, 0.47 mmol) se agregó a una solución de 4-(1-metilimidazol-5-il)-2-(4-sulfamoilanolino)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.

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-	393, 395	Ej.13

43

3.22 (m, 2H), 2.78 (s, 3H)

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-metilanilino]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]anilino} 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)anilino]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-acetamidoanilino) 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

146

Ejemplo 165**4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-(4-aminoanilino)pirimidina**

Hidróxido de sodio (1.2g, 3.0 mmol) se agregó a una solución de 4-(1,2-dimetil-imidazol-5-il)-2-(4-acetamidoanilino)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: 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-enol)-1,2-dimetilimidazol**

5-(3-Dimetilaminoprop-2-enol)-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.

147

Método 2**2-(3-Cloroanilino)-4-(1-trifenilmetilimidazol-4-il)pirimidina**

4-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-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-ol)-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.

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).

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-(1-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-Tetrahydrofuranilmetil)sulfamoil]anilina	257

Método 15

5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1-ol)-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

150
+4

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- trifluorometilimidazol	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
24 ⁴	5-(3-Dimetilaminoprop-2-en-1- oil)-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- oil)-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).

15/50

⁴ La reacción se calentó bajo reflujo en DMF.DMA puro durante 72 horas. Se evaporó la mezcla de reacción y el residuo se trituró 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-butanol (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.

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,	204	Mét. 20

152
45

		1H), 7.51 (s, 1H), 8.12 (d, 1H)		
31	2-Amino-4-(1-metil-2-	1.40 (d, 6H), 3.13 (m, 1H), 3.98	218	Mét.
3	isopropilimidazol-5-il)	(s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.83 (d,		22
	pirimidina	1H), 7.50 (s, 1H), 8.22 (d, 1H)		
32	2-Amino-4-(1-metil-2-	4.16 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.87	244	Mét.
4	trifluorometilimidazol-5-il)	(d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.35 (d,		23
	pirimidina	1H)		

¹ La reacción se hizo refluir durante 2 horas 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

1-(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

153.52

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

53
154

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

{N-[2-(Metoximetoxi)etil] carbamoiloximetil}fenilo

Éter de clorometil metilo (5 ml, 65 mmol) se agregó cuidadosamente a una solución de [N-(2-hidroxietil)carbamoiloximetil]fenilo (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 {N-[2-(metoximetoxi)etil]carbamoiloximetil}fenilo (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 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

155

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-ilmeti)-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	<i>N</i> -(2-Benziloxietil)-4-yodobencenosulfonamida	3.12 (q, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)	418
44	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -(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	<i>N</i> -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	<i>N</i> -(<i>t</i> -Butil)-4-yodobencenosulfonamida	1.07 (s, 9H), 7.55 (m, 3H), 7.93 (d, 2H)	338 (M-H) ⁻
53	<i>N</i> -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

156
157

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 recristalizó de EtOAc / isohexano, se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con isohexano y se secó para 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-	1.38 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 3.37	591	Ej.36

158

	[4-(<i>N</i> -(<i>t</i> -butoxicarbonil)- <i>N</i> -(2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil)sulfamoil)anilino]pirimidina	(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)	
57	4-(1,2-Dimetilimidazol-5-il)-2-{4-[<i>N</i> -(<i>t</i> -butoxicarbonil)- <i>N</i> -(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

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-5il)-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%

158
159

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 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)

159
160

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	<i>N</i> -(3-Morfolinopropil)- <i>N</i> -metil-4-yodobencenosulfonamida	1.77 (m, 2H), 2.41 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.69 (m, 4H), 667.48 (d, 2H), 7.87 (d, 2H)	425	Mét. 66
64	<i>N</i> -(<i>t</i> -Butil)- <i>N</i> -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

Método 65

4-Mesilbromobenceno

A una solución de 4-bromotioanisol (22.3 g, 11 mmol) 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 incolores, 11.7 g (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

760
161

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)propiltio]-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.

Método 68

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

3-Bromo-1,1,1-trifluoropropano (640 µL, 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⁺).

161
162**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^+).

162
163**Método 72****1-(1-Butilsulfonyl)-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 metanosulfonylo (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-Metoxipropilsulfonyl)-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

163
164

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 SO_2Cl_2 (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.

769
165

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

Método 77

Etinilcarbamoilo

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 etinilcarbamoilo (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

165
166

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.

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

166
167**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, 3H), 8.61 (s, 1H)	143	Mét. 82
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

168

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-(N-metil-N-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-(N-metil-N-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-(N-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), 5.08 (brm, 1H), 7.81 (s, 1H)	167	Mét. 100
102	3,5-Dimetil-4-aminoisoxazol	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

169
169**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

164
170

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)
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

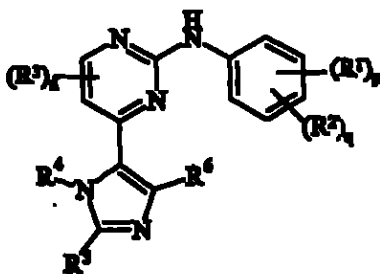
Las formulaciones mencionadas pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Los comprimidos (a)-(c) pueden recubrirse entéricamente por medios

convencionales, por ejemplo, para proporcionar una cubierta de ftalato de acetato de celulosa.

~~120~~
121

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

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

p es 0-4; en donde los valores de **R¹** pueden ser los mismos o diferentes;

R² es sulfamoilo o un grupo R^a-R^b-;

q es 0-2; en donde los valores de **R²** pueden ser los mismos o diferentes; y donde en **p + q = 0-5**;

R³ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcanoilo, N-(C₁₋₃alquil)amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂amino, C₁₋₃alcanoilamino, N-(C₁₋₃alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂carbamoilo, C₁₋₃alquilS(O)_a en donde **a** es 0 a 2, N-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₃alquil)₂sulfamoilo; en donde **R³** puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más **R^c**;

n es 0 a 2, en donde los valores de **R³** pueden ser los mismos o diferentes;

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico enlazado a carbono; en donde

77
173

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} 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 pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más de 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 es selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, 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^b ; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un grupo seleccionado de R^b ;

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 opcionalmente sustituido por uno o más R^i y r es 1-2;

R^d , R^e y R^f 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}

123
174

alquil-R^o-, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquil-R^o-, fenil-R^o- o (grupo heterocíclico)-R^o-; en donde R^d, R^s y R^l independientemente de cada uno pueden 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)₂-, -SO₂N(R^p)- o -N(R^p)SO₂-; en donde R^p es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y es 0-2;

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

R^e, R^e, Rⁱ 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*.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R^l es halo, amino, C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en donde p es 0-2; en donde los valores o R^l pueden ser los mismos o diferentes o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

174
195

4. 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_{3-6} cicloalquilo, fenilo o un grupo heterocíclico; en donde R^a puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^6 ;

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^8 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_{3-6} cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico, fenil $C_{1-6}alquil-R^9$ o (grupo heterocíclico)- R^9 ; en donde R^8 puede sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R^j ;

R^9 es $-O-$; y

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

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

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde q es 0 ó 1 o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 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*.

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde R^3 es halo o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

125
126

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde n es 0 ó 1 o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 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*.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 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*.

11. Un compuesto de fórmula (I) (como se describe en 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-

476
177

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-mesiletal)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-iloxietal)sulfamoilo, *N*-(2-isotiazol-3-iloxietal)sulfamoilo, *N*-(2-1,2,5-tiadiazol-3-iloxietal)sulfamoilo, *N*-metil-*N*-(2-metoxietal)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;

178

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*.

12. 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;

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*.

13. 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 1-12 en asociación en un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

14. 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 1-12 para uso como un medicamento.

28
179

15. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

16. Un método de producir un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo* como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

17. 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 1-7 en asociación con un diluyente o portador de aceptación farmacéutica para uso en la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud Internacional No.
PTC/GB 01/03864

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
IPC 7 C07D403/04 A61P35/02

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61P

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

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

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría ^a	Designación del documento, con indicación, si se considera apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reivindicación No.
P,A	WO 01 37835 A (ADAMS JERRY L ;JHONSON NEIL W (US); MURRAY JEFFREY H (US); SMITHKL) 31 de mayo de 2001 (2001-05-31) página 1; línea 7 –página 1, línea 9; reivindicación 1	1-17
A	US 5 859 041 A (BILODEAU MARK T ET AL) 12 de enero de 1999 (1999-01-12) extracto ejemplos 1-44	1-17



Otros documentos se enumeran en la continuación de cuadro C.



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

^a

Categorías especiales de los documentos citados:

"A"

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

"E"

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

"L"

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

"O"

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

"P"

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

"T"

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

"X"

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

"Y"

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

"&"

documento miembro de la misma familia de patente

Fecha de la conclusión actual de la búsqueda internacional

25 de octubre de 2001

Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional

02/11/2001

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

European Patent Office, P.B. Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Schmid, A

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/03864

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro (s) de familia de patente	Fecha de publicación
WO 0137835 A	31-05-2001	AU 1529901 A AU 1623601 A WO 0138324 A2 WO 0137835 A1	04-08-2001 04-08-2001 31-05-2001 31-05-2001
US 5859041 A	12-01-1999	AU 708883 B2 AU 3380997 A CA 2257200 A1 EP 0908307 A1 JP 2000515125 T WO 9747618 A1	12-08-1999 07-01-1998 18-12-1997 07-04-1999 14-11-2000 18-12-1997

781
182

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicacion 03017999 00000000 Fol es 177
Fecha (AND) 2003-03-03 10 45:15
Tramite 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



482
183

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Ramiro Castro Duque
Apoderado
Astrazeneca AB

Oficio N° 07738

ASUNTO:	Radicación N°	03-17999
	Solicitud Internacional	PCT/GB01/03884
	Fecha inicio fase nacional	05/04/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 9 SET. 2003.