

As. 90.074

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-017999- -00011-0000

Fecha: 2008-11-12 16:20:42 Dep: 2020 NULCRACIONI
Tra: 11 PATENTILYII Eje: 379 FASLNACIONALI
Act: 444 RLSPULSTARLQUE Folios: 13

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 03 017 999 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 8690 del 04 de julio de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado sustituto de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1379 notificado por fijación en lista de fecha 04 de julio de 2008, cuyo período de respuesta fue prorrogado mediante memorial radicado el 29 de septiembre de 2008.

En primer lugar, adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio con 1-11 reivindicaciones el cuál limita importantemente la materia objeto de protección al tiempo que define claramente los sustituyentes de la Fórmula I y corrige errores tipográficos de los anteriores capítulos, superando así todas las objeciones de claridad y concisión realizadas por el Señor Examinador.

Sobre la amplitud de las reivindicaciones es deseo del solicitante poner de presente que las nuevas reivindicaciones presentan un alcance razonable, correspondiente con la generalización acertada de los más de 160 ejemplos

presentados en la descripción, que por demás soportan la materia que se reclama.

Como demostración de lo anterior en la siguiente tabla presentamos la relación entre la materia reclamada en las reivindicaciones y la descripción, evidenciándose claramente el sustento de la materia de la cuál se solicita protección.

Definición - Sustituyente	Soporte Descriptivo
R ¹ es halo	Ejemplos 1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 158 y 159
R ¹ es amino	Ejemplo 165
R ¹ C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alcoxi	Ejemplo 161
p=0	Muchos de los Ejemplos
p=1	12 de los Ejemplos presentados
p=2	Ejemplo 161
R ² es sulfamoilo,	7 de los Ejemplos presentados
R ² es un grupo R ^a -R ^b -;	12 de los Ejemplos presentados
q=0	20 de los Ejemplos presentados
q=1	Muchos de los Ejemplos presentados
R ³ es halo	23 de los Ejemplos presentados
R ³ es ciano	Varios de los Ejemplos presentados
n=0	Muchos de los Ejemplos presentados
n=1	Más de 20 de los Ejemplos presentados
R ⁴ es hidrógeno	Ejemplos 1, 3, 4 y 9
R ⁴ es C ₁₋₆ alquilo	Muchos de los Ejemplos presentados
R ⁴ es C ₂₋₆ alquenilo	Ejemplo 62
R ⁴ es C ₃₋₈ cicloalquilo	Varios de los Ejemplos presentados
R ⁴ es un grupo heterocíclico enlazado a carbono	Varios de los Ejemplos presentados
R ⁵ y R ⁶ son independientemente hidrógeno	Muchos de los Ejemplos presentados, p.e. Ejemplo 21
R ⁵ y R ⁶ son independientemente halo	Varios de los Ejemplos presentados
R ⁵ y R ⁶ son independientemente C ₁ .	Muchos de los Ejemplos presentados

$_6$ alquilo	
R^5 y R^6 son independientemente C_{2-6} alqueno	Varios de los Ejemplos presentados
R^5 y R^6 son independientemente C_{3-8} cicloalquilo	Varios de los Ejemplos presentados
R^a es C_{1-6} alquilo	Muchos de los Ejemplos presentados, p.e. Ejemplos 161, 20, 90, 19, 17, 26, 117, 100, 96 y 95, en los que se ensayan diferentes cadena alquílicas
R^a es C_{2-6} alqueno	Ejemplos 72 y 86
R^a es C_{2-6} alquino	Ejemplos 87 y 144
R^a es C_{3-8} cicloalquilo	9 de los Ejemplos presentados, en los que se ensayan diferentes tamaños de anillo
R^a es C_{3-5} cicloalquilo C_{1-6} alquilo	9 de los Ejemplos presentados
R^a es fenilo	Ejemplo 124
R^a es un grupo heterocíclico	Ejemplo 124
R^a es fenil C_{1-6} alquilo	Ejemplo 24
R^a es (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo	Varios de los Ejemplos presentados, en los que se ensayan diferentes longitudes de cadenas alquílicas y gran variedad de grupos heterocíclicos de varios tipos
R^b es $-C(O)-$	Ejemplo 163
R^b es $-N(R^m)C(O)-$	Ejemplo 163
R^b es $-C(O)N(R^m)-$	Ejemplo 164
R^b es $-S(O)_r-$	Ejemplos 46, 48, 48, 49 y 50
R^b es $-OC(O)N(R^m)SO_2-$	Ejemplo 36
R^b es $-SO_2N(R^m)-$	Ejemplo 34
R^b es $-N(R^m)SO_2-$	Muchos de los ejemplos presentados

Así, podríamos relacionar todos los sustituyentes que se presentan en la nueva reivindicación 1, ya que todos cuentan con soporte descriptivo suficiente en los ejemplos incluidos en la solicitud que corresponden con los compuestos preparados por el solicitante.

Igualmente, con el fin de atender a la objeción del Señor Examinador sobre la ambigüedad del término “*grupo heterociclo*” hemos incluido en las nuevas reivindicaciones 1, 2, 5 y 7 una definición más precisa de dicho término, que tiene su soporte descriptivo en la descripción, específicamente en las páginas 7 y 8.

En este mismo sentido se limitó el alcance de las reivindicaciones desde el primer requerimiento y en nuestro juicio cualquier restricción posterior a la que se incluye en el presente pliego reivindicatorio sería indebida e injusta, además de que permitiría a terceras personas infringir la presente invención en análisis de la gran cantidad de ejemplos presentados.

Por otro lado, sobre la objeción de nivel inventivo realizada por el Señor Examinador en nuestro respetuoso entender se ha limitado a solo una de las varias diferencias que existen entre la presente invención y D1.

Además la objeción de inventiva se basa en la premisa de que los compuestos de la presente solicitud deberían presentar un efecto superior en la inhibición de CDK o alguna otra propiedad sobre los compuestos de D1, premisa con la que nos encontramos en completo y respetuoso desacuerdo, no solamente porque no existe indicación alguna en D1 que hubiese permitido al técnico versado en la materia la concepción de los compuestos de la presente invención, sino porque, como ya se indicó, no se han tenido en cuenta todas las diferencias entre los compuestos de D1 y los compuestos reclamados, principalmente en lo que se refiere a las características esenciales de la presente invención. Los compuestos aquí reclamados obligatoriamente deben presentar un grupo imidazol unido directamente a la posición 4 del anillo de pirimidina, estando esta unión concebida como un enlace específico del átomo de carbono al anillo imidazol.

En este mismo sentido, concluye el Señor Examinador que los compuestos de la presente invención son alternativas a los divulgados en el arte previo, lo que para nosotros se constituye como el análisis retrospectivo de la solicitud, práctica a todas luces improcedente. De la única manera en que los compuestos de la presente invención serían alternativas obvias para el técnico versado en la materia sobre D1 sería en conocimiento de las

indicaciones que se brindan en la actual solicitud, situación imposible en la fecha de prioridad de la presente invención.

Prueba de todo lo anterior es que las características esenciales de D1 alejarían al técnico versado en la materia de la presente invención, ya que en contraste con los compuestos aquí reclamados en D1 es imperativa la unión por el nitrógeno entre la pirimidina y el grupo Q2.

A este tenor, es igualmente necesario poner a consideración del Señor Examinador que para un técnico versado en la materia la remoción del enlace nitrógeno de la región núcleo de una molécula biológicamente activa sería un cambio muy significativo que tendría un efecto muy importante sobre la unión del núcleo molecular en un sitio de unión: la relación relativa planar/axial entre la pirimidina y el grupo Q2 cambiarían completamente por la remoción del radical -NH, la distancia entre el la pirimidina y el anillo del grupo Q2 cambiarían asimismo y en consecuencia cualquier interacción benéfica tipo puentes de hidrógeno del nitrógeno enlazante al sitio activo de CDK también se perdería al remover el nitrógeno. Todo esta configuración siendo de suma importancia en la concepción molecular de lo compuestos y a la cual el Señor Examinador se ha referido como "*diferencia en el tipo de unión entre los dos anillos*", lo que en opinión de cualquier técnico versado en la materia se constituye como una consideración ligera, ya que se trata de una diferencia con mucho más trascendencia, como lo demuestra la presente solicitud.

Por último, como referencia para el Señor Examinador y para establecer un escenario completo entre D1 y la presente solicitud es preciso señalar las demás diferencias que se presentan entre los dos documentos: para empezar ninguno de los 234 ejemplos de D1 indica la selección de una pirimidina en la posición del grupo Q2, lo que por demás se constituye como una característica esencial de la presente invención; además D1 no indica de ninguna manera la posible remoción del nitrógeno, ni el cambio de Q2 de un fenilo o piridino a un grupo imidazol. En conclusión, D1 no permite la concepción holista de los compuestos de la presente invención porque no da las indicaciones necesarias para lograrlos ni en referencia a las

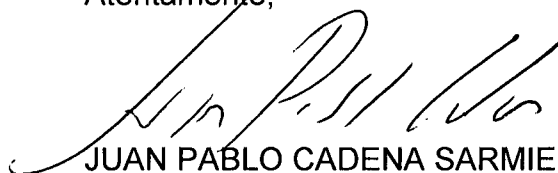
características a mantener, ni mucho menos sobre las modificaciones en sustituyentes y enlaces necesarios para su obtención.

Así las cosas, los inventores de la presente invención han realizado un aporte importante al estado de la técnica mediante la invención de cientos de compuestos altamente potentes que se basan en un farmacóforo totalmente nuevo, que de ninguna manera ha sido divulgado o someramente indicado por el arte previo citado, y que puede representar en su actual alcance una opción prometedora para el tratamiento de enfermedades como el cáncer; de tal suerte que la presente invención procede únicamente de la habilidad inventiva de sus creadores desde su concepción molecular hasta su proceso de obtención.

En vista todo de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante, cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

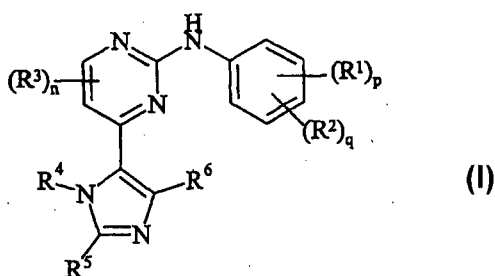
Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2008

MXBG

Anexos

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

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

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

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

q es 0-1;

R^3 es halo o ciano;

n es 0 a 1;

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

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

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

R^b es -C(O)-, -N(R^m)C(O)-, -C(O)N(R^m)-, -S(O)-, -OC(O)N(R^m)SO₂-, -SO₂N(R^m)- o -N(R^m)SO₂-; en donde R^m es hidrógeno o C_{1-6} alquilo y r es 2;

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

R^o es $-O-$;

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

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

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

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

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

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

R^o es $-O-$; y

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R^3 es halo;

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

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

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

R^e se selecciona de halo o metoxi;
o una sal o éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo

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

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

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

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

(metoximetoxi)etil}sulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfamoilo, N-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}sulfamoilo, N-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}etil)sulfamoilo, N-(2-piridin-2-iletíl)sulfamoilo, N-(2-piridin-4-iletíl)sulfamoilo, N-(2-isoxazol-3-iloxi)etil}sulfamoilo, N-(2-isotiazol-3-iloxi)etil}sulfamoilo, N-(2-1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)etil}sulfamoilo, N-metil-N-(2-metoxi)etil}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-iloxi)propil}sulfamoilo, N-(3-isotiazol-3-iloxi)propil}sulfamoilo, N-(3-1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)propil}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;

R³ es bromo o cloro;

n es 0 ó 1;

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

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

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

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

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

4-(1-etil-2-metilimidazol-5-il)-2-{4-[N-(2-metoxi)etil}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]

N359

anilino]pirimidina;

4-(1,2-dimetilimidazol-5-il)-2-[4-(*N*-ciclobutilsulfamoil)anilino

]pirimidina;

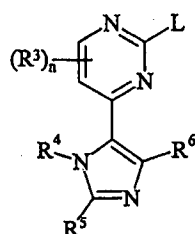
y 4-(1-isopropil-2-metilimidazol-5-il)-2-[4-(*N*-ciclobutilsulfamoil)anilina]pirimidina;

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

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal de aceptación farmacéutica o su éster hidrolizable *in vivo*, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en asociación en un diluyente o portador de aceptación farmacéutica.

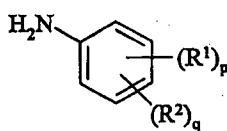
11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, n, p y q son, a menos que se especifique lo contrario, como se definen en la reivindicación 1; el proceso comprende:

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



(II)

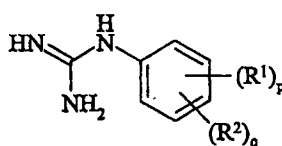
donde L es un grupo desplazable; con una anilina de fórmula (III):



(III)

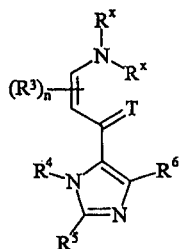
O

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



(IV)

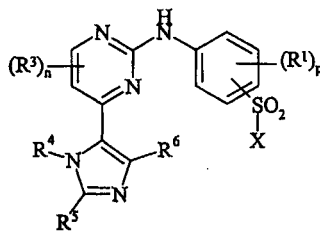
con un compuesto de fórmula (V)



(V)

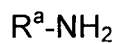
en donde T es O o S; Rx puede ser el mismo o diferente y se selecciona de C1-6 alquilo; o

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



(VI)

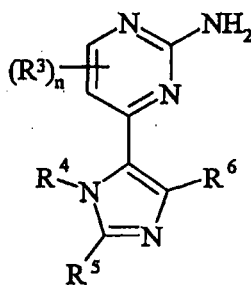
en donde X es un grupo desplazable, con una amina de fórmula (VII)



(VII)

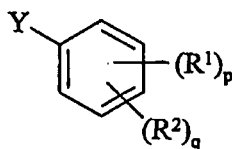
o

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



(VIII)

con un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

+ 2 359
361

en donde Y es un grupo desplazable;

y luego opcionalmente:

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

D
360
362

- 52 -

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 CDK and/or FAK, especially those tumours which
5 are significantly dependent on CDK and/or FAK 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 pyrimidine derivative of the present invention will possess activity against other cell-proliferation/migration diseases in a wide range of other disease states including leukemias, fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis,
10 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 pyrimidine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof,
15 as defined hereinbefore for use as a medicament; and the use of a pyrimidine derivative 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 an anti-cancer, cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect and/or a FAK inhibitory (anti-cell migration and/or apoptosis inducing) effect in a warm-blooded animal such as man.
20 Particularly, a cell cycle inhibitory effect is produced at the G1-S phase by inhibition of CDK2, CDK4 and/or CDK6, especially CDK4 and CDK6.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-cancer, cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect and/or a FAK inhibitory (anti-cell migration and/or apoptosis inducing) effect in a
25 warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a pyrimidine derivative as defined immediately above. Particularly, an inhibitory effect is produced at the G1-S phase by inhibition of CDK2, CDK4 and/or CDK6, especially CDK4 and CDK6.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic
30 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 and/or FAK 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
- 5 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: surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy
- 10 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;
 - (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors
 - 15 (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogens, antiandrogens (for example flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example goserelin acetate, luproline), inhibitors of testosterone 5 α -dihydroreductase (for example finasteride), anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator
 - 20 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
 - (iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical
 - 25 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 cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example nitrogen mustard, melphalan,
 - 30 chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotepa); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine and taxoids like taxol, taxotere);

364

N,N-di-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, amino, C₁₋₄alkylamino, di-(C₁₋₄alkyl)amino, C₂₋₄alkanoylamino, sulphamoyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, and also independently, or where appropriate in addition to, the above optional substituents, Q₂ may optionally bear on any available carbon atom up to two further substituents

5 independently selected from C₃₋₈cycloalkyl, phenyl-C₁₋₄alkyl, phenyl-C₁₋₄alkoxy, phenylthio, phenyl, naphthyl, benzoyl, phenoxy, benzimidazol-2-yl, and a 5- or 6-membered aromatic heterocycle (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulphur and nitrogen); wherein said naphthyl, phenyl, benzoyl, phenoxy, 5- or 6-membered aromatic heterocyclic substituents and the phenyl group

10 in said phenyl-C₁₋₄alkyl, phenylthio and phenyl-C₁₋₄alkoxy substituents may optionally bear one or two substituents independently selected from halo, C₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

A suitable value for "heterocycle" within the definition of A in group (Ib) is a fully saturated, mono or bicyclic ring that contains 4-12 atoms, at least one of which is selected

15 from nitrogen, sulphur or oxygen, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-, and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form S-oxide(s). Suitably "heterocycle" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. "Heterocycle" may be nitrogen or carbon linked. Suitable values for "heterocycle" include morpholino, piperidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, homopiperazinyl,

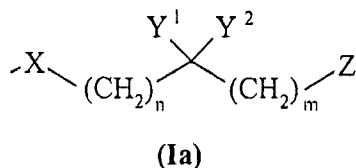
20 imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, dioxanyl and dioxolanyl. Preferably "heterocycle" is morpholine, piperidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholine or homopiperazinyl. More preferably "heterocycle" is morpholino.

A suitable value for "heteroaryl" within the definition of A in group (Ib) is a partially unsaturated or fully unsaturated, mono or bicyclic ring that contains 4-12 atoms, at least one

25 of which is selected from nitrogen, sulphur or oxygen, wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-, and a ring sulphur and/or nitrogen atom may be optionally oxidised to form S-oxide(s) and/or an N-oxide. Suitably "heteroaryl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. "Heteroaryl" may be nitrogen or carbon linked (but only nitrogen linked if the nitrogen link results in a neutral compound

30 being formed). Suitable values for "heteroaryl" include thienyl, furyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyrrolyl or pyrazolyl.

- 4 -



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

5 wherein:

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

Y¹ is H, C₁₋₄alkyl or as defined for Z;

Y² is H or C₁₋₄alkyl;

10 Z is R^aO-, R^bR^cN-, R^dS-, R^eR^fNNR^g-, a nitrogen linked heteroaryl or a nitrogen linked heterocycle [wherein said heterocycle is optionally substituted on a ring carbon or a ring nitrogen by C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkanoyl] wherein R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f and R^g are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₃₋₈cycloalkyl, and wherein said C₁₋₄alkyl and C₂₋₄alkenyl are optionally substituted by one or more phenyl ;

15 n is 1, 2 or 3;

m is 1, 2 or 3;

and Q₁ may optionally bear on any available carbon atom up to four substituents independently selected from halo, thio, nitro, carboxy, cyano, C₂₋₄alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C₂₋₄alkynyl,

20 C₁₋₅alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkyl, hydroxy-C₁₋₃alkyl, fluoro-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₃alkyl, C₁₋₄alkylamino-C₁₋₃alkyl, di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₃alkyl, cyano-C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkanoyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₃alkyl, carboxy-C₁₋₄alkyl,

C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₄alkyl, carbamoyl-C₁₋₄alkyl, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)-carbamoyl-C₁₋₄alkyl, pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperidino-C₁₋₃alkyl,

25 piperazin-1-yl-C₁₋₃alkyl, morpholino-C₁₋₃alkyl, thiomorpholino-C₁₋₃alkyl, imidazo-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, hydroxyC₂₋₄alkylthio, hydroxyC₂₋₄alkylsulphinyl, hydroxyC₂₋₄alkylsulphonyl, ureido, N^o-(C₁₋₄alkyl)ureido, N^o,N^o-di-(C₁₋₄alkyl)ureido, N^o-(C₁₋₄alkyl)-N-(C₁₋₄alkyl)ureido, N^o,N^o-di-(C₁₋₄alkyl)-N-(C₁₋₄alkyl)ureido, carbamoyl,

30 N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, N,N-di-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, amino, C₁₋₄alkylamino,

di-(C₁₋₄alkyl)amino, C₂₋₄alkanoylamino, sulphamoyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl, *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl;

and also independently, or where appropriate in addition to, the above substituents, Q₁ may optionally bear on any available carbon atom up to two further substituents independently

- 5 selected from C₃₋₈cycloalkyl, phenyl-C₁₋₄alkyl, phenyl-C₁₋₄alkoxy, phenylthio, phenyl, naphthyl, benzoyl, benzimidazol-2-yl, phenoxy and a 5- or 6-membered aromatic heterocycle (linked via a ring carbon atom and containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulphur and nitrogen); wherein said naphthyl, phenyl, benzoyl, phenoxy, 5- or 6-membered aromatic heterocyclic substituents and the phenyl group in said phenyl-C₁₋₄alkyl, 10 phenylthio and phenyl-C₁₋₄alkoxy substituents may optionally bear up to five substituents independently selected from halo, C₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkoxy;

and Q₂ may optionally bear on any available carbon atom up to four substituents independently selected from halo, hydroxy, thio, nitro, carboxy, cyano, C₂₋₄alkenyl [optionally substituted by up to three halo substituents, or by one trifluoromethyl substituent], C₂₋₄alkynyl,

- 15 C₁₋₅alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkyl, hydroxy-C₁₋₃alkyl, fluoro-C₁₋₄alkyl, amino-C₁₋₃alkyl, C₁₋₄alkylamino-C₁₋₃alkyl, di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₃alkyl, cyano-C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkanoyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₃alkyl, carboxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₄alkyl, carbamoyl-C₁₋₄alkyl, *N*-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkyl, *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)-carbamoyl-C₁₋₄alkyl, pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperidino-C₁₋₃alkyl,

- 20 piperazin-1-yl-C₁₋₃alkyl, morpholino-C₁₋₃alkyl, thiomorpholino-C₁₋₃alkyl, imidazo-1-yl-C₁₋₃alkyl, piperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, C₁₋₄alkoxy, cyano-C₁₋₄alkoxy, carbamoyl-C₁₋₄alkoxy, *N*-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkoxy, *N,N*-di-(C₁₋₄alkyl)-carbamoyl-C₁₋₄alkoxy, 2-aminoethoxy, 2-C₁₋₄alkylaminoethoxy, 2-di-(C₁₋₄alkyl)aminoethoxy, C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₄alkoxy, halo-C₁₋₄alkoxy,

- 25 2-hydroxyethoxy, C₂₋₄alkanoyloxy-C₂₋₄alkoxy, 2-C₁₋₄alkoxyethoxy, carboxy-C₁₋₄alkoxy, 2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy, 2-piperidino-ethoxy, 2-piperazin-1-yl-ethoxy, 2-morpholino-ethoxy, 2-thiomorpholino-ethoxy, 2-imidazo-1-yl-ethoxy, C₃₋₅alkenyloxy, C₃₋₅alkynyloxy, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, hydroxyC₂₋₄alkylthio, hydroxyC₂₋₄alkylsulphinyl, hydroxyC₂₋₄alkylsulphonyl, ureido, *N'*-(C₁₋₄alkyl)ureido,

- 30 *N',N'*-di-(C₁₋₄alkyl)ureido, *N'*-(C₁₋₄alkyl)-*N*-(C₁₋₄alkyl)ureido, *N',N'*-di-(C₁₋₄alkyl)-*N*-(C₁₋₄alkyl)ureido, carbamoyl, *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl,