

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



AF

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL:

07-10440

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO PIRIMIDINAS 2,4,6-TRI-SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE FOSFOTIDI-
LINOSITOL (PI) 3-CINASA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE CANCER

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/5372 A61P 1/00

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 102.784


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-010440- -00000-0000
Fee: 2007-02-02 18:48:34 Dep. 2020 NUECREACIONES ión
Tm. 11 PATENTEYII
ivo: 378 FASENACIONALI
No. 414 REPRESENTACION Edita: 2007

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-1-51 85 Södertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: SueciaTeléfono: Fax
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Martin Pass

Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2005/002678Fecha 07-07-2005Publicación Internacional No. WO 2006/005918 A1Fecha 19-01-20066 Título (54): PIRIMIDINAS 2,4,6-TRI-SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE FOSFOTIDILINOSITOL (PI) 3-
CINASA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/5537 A61P 37/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
OrigenGB

(32) Fecha

09-07-2004

(31) Número de Solicitud

0415367.29 Comprobante de pago No. 07-92.547 y 07-1.484Fecha 02-02-2007

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

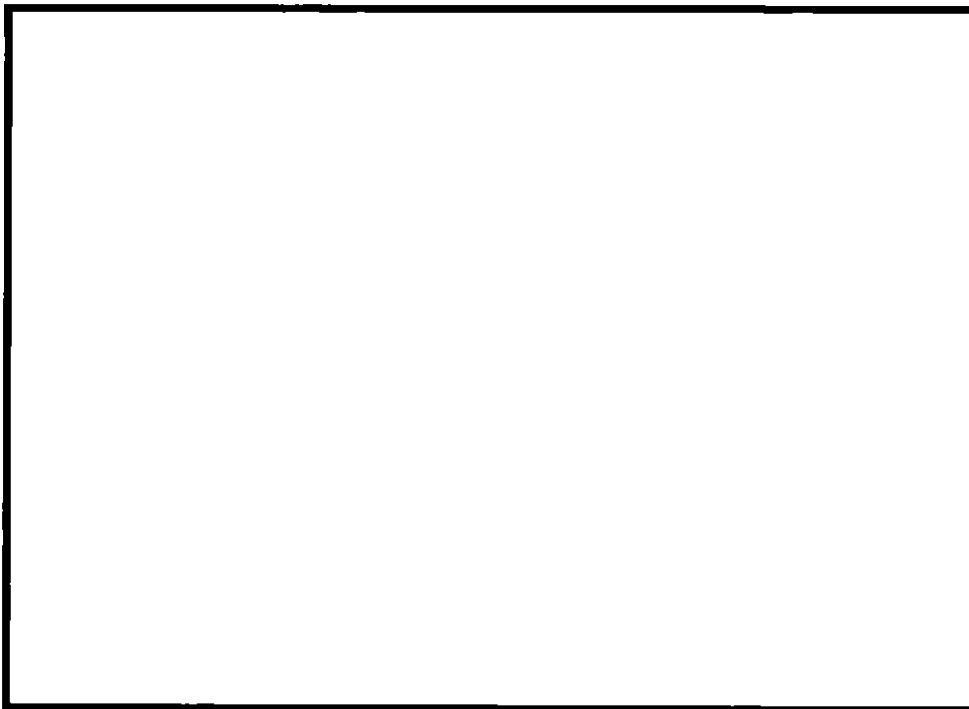
2020-F08 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ 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 acredite 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 Tarjeta de Propietarios
Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

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

As 102.724

7 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 92,547
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-010440-00000-0000
Fee: 2007-02-02 18:48:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEIYI
Ive: 378 FASENACIONALI
Art 411 PRESENTACION
Folios: 283

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
BRISARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55049505	01/12/2006	28,470,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,464
FECHA : ENERO 5 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-010440- -00000-0000
Fecha: 2007-02-02 18:48:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Int 411 PRESENTACION Folios: 283

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52420065	04/01/2007	2,487,640.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR	19,000.00
		TOTAL :	\$ 19,000.00

SUM: DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 January 2006 (19.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/005918 A1

(51) International Patent Classification: C07D 413/04,
413/14, A61P 35/00, A61K 31/5377

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; GLOBAL INTELLEC-
TUAL PROPERTY, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/002678

(22) International Filing Date: 7 July 2005 (07.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0415367.2 9 July 2004 (09.07.2004) GB

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, ME, MG, MI, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG only): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED (GB/GB); 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): PASS, Martin
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

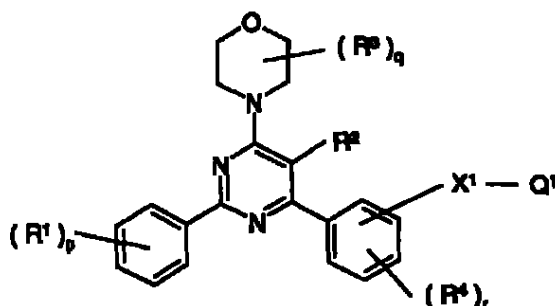
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

→ with international search report
→ before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 2, 4, 6-TRISUBSTITUTED PYRIMIDINES AS PHOSPHOTIDYLINOSITOL (PI) 3-KINASE INHIBITORS AND
THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER



(I)

(57) Abstract: The invention concerns pyrimidine derivatives of Formula (I) wherein each of p, R¹, R², q, R³, r, R⁴, X¹ and Q¹ have any of the meanings defined in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

2,4,6-TRISUBSTITUTED PYRIMIDINES AS PHOSPHOTIDYLINOSITOL (PI) 3-KINASE INHIBITORS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER

The invention concerns certain novel pyrimidine derivatives, or pharmaceutically-acceptable salts, solvates or pro-drugs thereof, which possess anti-tumour activity and are accordingly useful in methods of treatment of the human or animal body. The invention also concerns processes for the manufacture of said pyrimidine derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapeutic methods, for example in the manufacture of medicaments for use in production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

Many of the current treatment regimes for cell proliferation diseases such as cancer and psoriasis utilise compounds which inhibit DNA synthesis. Such compounds are toxic to cells generally but their toxic effect on rapidly dividing cells such as tumour cells can be beneficial. Alternative approaches to anti-tumour agents which act by mechanisms other than the inhibition of DNA synthesis have the potential to display enhanced selectivity of action.

In recent years it has been discovered that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene, that is a gene which, on activation, leads to the formation of malignant tumour cells (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Several such oncogenes give rise to the production of peptides which are receptors for growth factors. Activation of the growth factor receptor complex subsequently leads to an increase in cell proliferation. It is known, for example, that several oncogenes encode tyrosine kinase enzymes and that certain growth factor receptors are also tyrosine kinase enzymes (Yarden *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13). The first group of tyrosine kinases to be identified arose from such viral oncogenes, for example pp60^{v-Src} tyrosine kinase (otherwise known as v-Src), and the corresponding tyrosine kinases in normal cells, for example pp60^{c-Src} tyrosine kinase (otherwise known as c-Src).

Receptor tyrosine kinases are important in the transmission of biochemical signals which initiate cell replication. They are large enzymes which span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors such as epidermal growth factor (EGF) and an intracellular portion which functions as a kinase to phosphorylate tyrosine amino acids in proteins and hence to influence cell proliferation. Various classes of receptor tyrosine kinases are known (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) based on families

of growth factors which bind to different receptor tyrosine kinases. The classification includes Class I receptor tyrosine kinases comprising the EGF family of receptor tyrosine kinases such as the EGF, TGF α , Neu and erbB receptors.

It is also known that certain tyrosine kinases belong to the class of non-receptor tyrosine kinases which are located intracellularly and are involved in the transmission of biochemical signals such as those that influence tumour cell motility, dissemination and invasiveness and subsequently metastatic tumour growth. Various classes of non-receptor tyrosine kinases are known including the Src family such as the Src, Lyn, Fyn and Yes tyrosine kinases.

10 It is also known that certain kinases belong to the class of serine/threonine kinases which are located intracellularly and downstream of tyrosine kinase activation and are involved in the transmission of biochemical signals such as those that influence tumour cell growth. Such serine/threonine signalling pathways include the Raf-MEK-ERK cascade and those downstream of PI3K such as PDK-1, AKT and mTOR (Blume-Jensen and Hunter,
15 Nature, 2001, 411, 355).

It is also known that certain other kinases belong to the class of lipid kinases which are located intracellularly and are also involved in the transmission of biochemical signals such as those that influence tumour cell growth and invasiveness. Various classes of lipid kinases are known including the phosphoinositide 3-kinase (abbreviated hereinafter to PI3K) family that is
20 alternatively known as the phosphatidylinositol-3-kinase family.

It is now well understood that deregulation of oncogenes and tumour-suppressor genes contributes to the formation of malignant tumours, for example by way of increased cell proliferation or increased cell survival. It is also now known that signalling pathways mediated by the PI3K family have a central role in a number of cell processes including
25 proliferation and survival, and deregulation of these pathways is a causative factor a wide spectrum of human cancers and other diseases (Katso *et al.*, Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617 and Foster *et al.*, J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040).

The PI3K family of lipid kinases is a group of enzymes that phosphorylate the 3-position of the inositol ring of phosphatidylinositol (abbreviated hereinafter to PI). Three
30 major groups of PI3K enzymes are known which are classified according to their physiological substrate specificity (Vanhaesebroeck *et al.*, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Class III PI3K enzymes phosphorylate PI alone. In contrast, Class II PI3K enzymes phosphorylate both

PI and PI 4-phosphate [abbreviated hereinafter to PI(4)P]. Class I PI3K enzymes phosphorylate PI, PI(4)P and PI 4,5-bisphosphate [abbreviated hereinafter to PI(4,5)P2], although only PI(4,5)P2 is believed to be the physiological cellular substrate. Phosphorylation of PI(4,5)P2 produces the lipid second messenger PI 3,4,5-triphosphate [abbreviated hereinafter to PI(3,4,5)P3]. More distantly related members of this superfamily are Class IV kinases such as mTOR and DNA-dependent kinase that phosphorylate serine/threonine residues within protein substrates. The most studied and understood of these lipid kinases are the Class I PI3K enzymes.

Class I PI3K is a heterodimer consisting of a p110 catalytic subunit and a regulatory subunit, and the family is further divided into Class Ia and Class Ib enzymes on the basis of regulatory partners and mechanism of regulation. Class Ia enzymes consist of three distinct catalytic subunits (p110 α , p110 β and p110 δ) that dimerise with five distinct regulatory subunits (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β and p55 γ), with all catalytic subunits being able to interact with all regulatory subunits to form a variety of heterodimers. Class Ia PI3K are generally activated in response to growth factor-stimulation of receptor tyrosine kinases, via interaction of the regulatory subunit SH2 domains with specific phospho-tyrosine residues of the activated receptor or adaptor proteins such as IRS-1. Both p110 α and p110 β are constitutively expressed in all cell types, whereas p110 δ expression is more restricted to leukocyte populations and some epithelial cells. In contrast, the single Class Ib enzyme consists of a p110 γ catalytic subunit that interacts with a p101 regulatory subunit. Furthermore, the Class Ib enzyme is activated in response to G-protein coupled receptor (GPCR) systems and its expression appears to be limited to leucocytes.

There is now considerable evidence indicating that Class Ia PI3K enzymes contribute to tumorigenesis in a wide variety of human cancers, either directly or indirectly (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). For example, the p110 α subunit is amplified in some tumours such as those of the ovary (Shayesteh *et al.*, Nature Genetics, 1999, 21: 99-102) and cervix (Ma *et al.*, Oncogene, 2000, 19: 2739-2744). More recently, activating mutations within the catalytic site of p110 α have been associated with various other tumours such as those of the colorectal region and of the breast and lung (Samuels *et al.*, Science, 2004, 304, 554). Tumour-related mutations in p85 α have also been identified in cancers such as those of the ovary and colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). In addition to direct effects, it is believed that activation of Class Ia PI3K contributes to tumourigenic

events that occur upstream in signalling pathways, for example by way of ligand-dependent or ligand-independent activation of receptor tyrosine kinases, GPCR systems or integrins (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Examples of such upstream signalling pathways include over-expression of the receptor tyrosine kinase Erb2 in a variety of
5 tumours leading to activation of PI3K-mediated pathways (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) and over-expression of the oncogene Ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). In addition, Class Ia PI3Ks may contribute indirectly to tumourigenesis caused by various downstream signalling events. For example, loss of the effect of the PTEN
10 tumour-suppressor phosphatase that catalyses conversion of PI(3,4,5)P3 back to PI(4,5)P2 is associated with a very broad range of tumours *via* deregulation of PI3K-mediated production of PI(3,4,5)P3 (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Furthermore, augmentation of the effects of other PI3K-mediated signalling events is believed to contribute to a variety of cancers, for example by activation of Akt (Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

15 In addition to a role in mediating proliferative and survival signalling in tumour cells, there is also good evidence that Class Ia PI3K enzymes will also contribute to tumourigenesis *via* its function in tumour-associated stromal cells. For example, PI3K signalling is known to play an important role in mediating angiogenic events in endothelial cells in response to pro-angiogenic factors such as VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24,
20 294-300). As Class I PI3K enzymes are also involved in motility and migration (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), PI3K inhibitors should provide therapeutic benefit *via* inhibition of tumour cell invasion and metastasis.

In addition, Class I PI3K enzymes play an important role in the regulation of immune cells with PI3K activity contributing to pro-tumourigenic effects of inflammatory cells
25 (Cousens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

These findings suggest that pharmacological inhibitors of Class I PI3K enzymes should be of therapeutic value for treatment of the various forms of the disease of cancer comprising solid tumours such as carcinomas and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies. In particular, inhibitors of Class I PI3K enzymes should be of therapeutic value
30 for treatment of, for example, cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate, and of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus,

ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

Generally, investigators have explored the physiological and pathological roles of the PI3K enzyme family using the PI3K inhibitors LY294002 and wortmannin. Although use of those compounds may suggest a role for PI3K in a cellular event, they are not sufficiently selective within the PI3K family to allow dissection of the individual roles of the family members. For this reason, more potent and selective pharmaceutical PI3K inhibitors would be useful to allow a more complete understanding of PI3K function and to provide useful therapeutic agents.

In addition to tumourigenesis, there is evidence that Class I PI3K enzymes play a role in other diseases (Wymann *et al.*, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Both Class Ia PI3K enzymes and the single Class Ib enzyme have important roles in cells of the immune system (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) and thus they are therapeutic targets for inflammatory and allergic indications. Inhibition of PI3K is also useful to treat cardiovascular disease via anti-inflammatory effects or directly by affecting cardiac myocytes (Prasad *et al.*, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). Thus inhibitors of Class I PI3K enzymes are expected to be of value in the prevention and treatment of a wide variety of diseases in addition to cancer.

It is disclosed in International Patent Application WO 2004/048365 that certain pyrimidine derivatives possess PI3K enzyme inhibitory activity and are useful in the treatment of cancer. The disclosure focuses on arylamino- and heteroarylamino-substituted pyrimidines. The scope of disclosure does not embrace 2-aryl substituted pyrimidines.

It is disclosed in European Patent Application 1 277 738 that a variety of structures possess PI3K enzyme inhibitory activity and are useful in the treatment of cancer. The disclosure includes mention of 4-morpholino-substituted bicyclic heteroaryl compounds such as quinazoline and pyrido[3,2-*d*]pyrimidine derivatives and 4-morpholino-substituted tricyclic heteroaryl compounds such as compounds described as pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidine derivatives. The scope of disclosure does not embrace monocyclic pyrimidine derivatives.

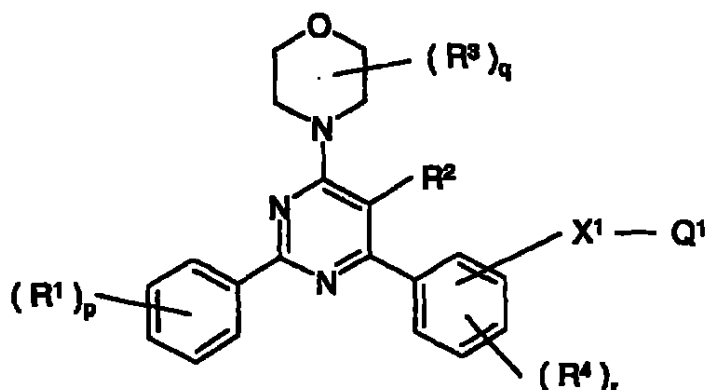
We have now found that surprisingly certain pyrimidine derivatives possess potent anti-tumour activity, being useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from malignant disease. Without wishing to imply that the compounds disclosed in the present invention possess pharmacological activity only by virtue of an effect on a single

biological process, it is believed that the compounds provide an anti-tumour effect by way of inhibition of Class I PI3K enzymes, particularly by way of inhibition of the Class Ia PI3K enzymes and/or the Class Ib PI3K enzyme, more particularly by way of inhibition of the Class Ia PI3K enzymes.

- 5 The compounds of the present invention are also useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from various non-malignant diseases such as inflammatory diseases (for example rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease), fibrotic diseases (for example hepatic cirrhosis and lung fibrosis), glomerulonephritis, multiple sclerosis, psoriasis, benign prostatic hypertrophy (BPH), hypersensitivity reactions of the skin, blood vessel diseases (for example atherosclerosis and restenosis), allergic asthma, insulin-dependent diabetes, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy.

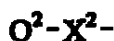
Generally, the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against Class I PI3K enzymes, particularly against Class Ia PI3K enzymes, whilst possessing less potent inhibitory activity against tyrosine kinase enzymes such as the receptor tyrosine kinases, for example EGF receptor tyrosine kinase and/or VEGF receptor tyrosine kinase, or against non-receptor tyrosine kinases such as Src. Furthermore, certain compounds of the present invention, possess substantially better potency against Class I PI3K enzymes, particularly against Class Ia PI3K enzymes, than against EGF receptor tyrosine kinase or VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase. Such compounds possess sufficient potency against Class I PI3K enzymes that they may be used in an amount sufficient to inhibit Class I PI3K enzymes, particularly to inhibit Class Ia PI3K enzymes, whilst demonstrating little activity against EGF receptor tyrosine kinase or VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase.

According to one aspect of the invention there is provided a pyrimidine derivative of the Formula I



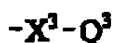
wherein p is 1, 2 or 3;

each R^1 group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, isocyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, formyl, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X^2 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, $N(R^5)$, CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), $N(R^5)CO$, $N(R^5)CON(R^5)$, SO₂ $N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, OC(R⁵)₂, SC(R⁵)₂ and $N(R^5)C(R^5)_2$, wherein R^5 is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q^2 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or $(R^1)_p$ is (1-3C)alkylenedioxy,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, mercapto, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

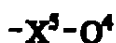


13

wherein X^3 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁶), CO, CH(OR⁶), CON(R⁶), N(R⁶)CO, N(R⁶)CON(R⁶), SO₂N(R⁶), N(R⁶)SO₂, C(R⁶)₂O, C(R⁶)₂S and C(R⁶)₂N(R⁶), wherein R⁶ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q³ is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkenyl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R¹ optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylureido, N'-(1-6C)alkylureido, N',N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido, N,N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido, N,N',N'-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and N(R⁸), wherein R⁸ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R⁷ is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, N'-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, N',N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, N,N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl or N,N',N'-tri-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :



wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, CO and N(R⁹), wherein R⁹ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q⁴ is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-8C)alkyl and (1-6C)alkoxy, and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R¹ optionally bears 1 or 2

oxo or thioxo substituents,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2 , $N(R^{10})$, CO, $CH(OR^{10})$, $CON(R^{10})$, $N(R^{10})CO$, $N(R^{10})CON(R^{10})$, $SO_2N(R^{10})$, $N(R^{10})SO_2$,

5 $CH=CH$ and $C\equiv C$ wherein R^{10} is hydrogen or (1-8C)alkyl;

R^2 is hydrogen or (1-8C)alkyl;

q is 0, 1, 2, 3 or 4;

each R^3 group, which may be the same or different, is (1-8C)alkyl or a group of the formula :

10 $-X^6-R^{11}$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{12})$, wherein R^{12} is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R^{11} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl;

15 r is 0, 1 or 2;

each R^4 group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,

20 (1-6C)alkoxycarbonyl, N -(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N -di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N -(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N' -(1-6C)alkylureido, N',N' -di-[(1-6C)alkyl]ureido,

N -(1-6C)alkylureido, N,N' -di-[(1-6C)alkyl]ureido, N,N',N' -tri-[(1-6C)alkyl]ureido,

N -(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N -di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and

25 N -(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino;

X^1 is selected from CO, $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ and $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is hydrogen or (1-8C)alkyl; and

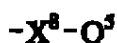
Q^1 is hydrogen, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, halogeno-(1-6C)alkyl, 30 hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl,

15

- (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl,
N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl,
N-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, *N'*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl,
N',N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl,
 5 *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl or
N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl,
 or Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl,
 (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl,
 heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,
- 10 and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q^1 group optionally bears on each
 said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a
 substituent selected from hydroxy, mercapto, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido,
 (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino,
 di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl,
 15 *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino,
N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido,
N-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido,
N-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl,
 (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino,
- 20 and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkenyl, heteroaryl or heterocyclyl
 group within the Q^1 group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or
 different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy,
 carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy,
 (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl,
 25 (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl,
 (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,
 (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido,
N',N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido,
N,N',N'-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl,
 30 (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group
 of the formula :



wherein X^7 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{15})$, wherein R^{15} is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R^{14} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :



wherein X^8 is a direct bond or is selected from O, CO and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q^5 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-8C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

10 and wherein any heterocyclyl group within the Q^1 group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1 group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2 , $N(R^{16})$, $N(R^{16})CO$, $CON(R^{16})$, $N(R^{16})CON(R^{16})$, CO, $CH(OR^{16})$, $N(R^{16})SO_2$, $SO_2N(R^{16})$,

15 $CH=CH$ and $C\equiv C$ wherein R^{16} is hydrogen or (1-8C)alkyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

In this specification the generic term "(1-8C)alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups such as propyl, isopropyl and *tert*-butyl, and also (3-8C)cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and 20 cycloheptyl, and also (3-6C)cycloalkyl-(1-2C)alkyl groups such as cyclopropylmethyl, 2-cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclobutylethyl, cyclopentylmethyl, 2-cyclopentylethyl, cyclohexylmethyl and 2-cyclohexylethyl. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight-chain version only, references to individual branched-chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the 25 branched-chain version only and references to individual cycloalkyl groups such as "cyclopentyl" are specific for that 5-membered ring only. An analogous convention applies to other generic terms, for example (1-6C)alkoxy includes (3-6C)cycloalkyloxy groups and (3-5C)cycloalkyl-(1-2C)alkoxy groups, for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-cyclopropylethoxy, cyclobutylmethoxy, 2-cyclobutylethoxy and cyclopentylmethoxy; 30 (1-6C)alkylamino includes (3-6C)cycloalkylamino groups and (3-5C)cycloalkyl-(1-2C)alkylamino groups, for example methylamino, ethylamino, propylamino,

12

cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclohexylamino, cyclopropylmethylamino, 2-cyclopropylethylamino, cyclobutylmethylamino, 2-cyclobutylethylamino and cyclopentylmethylamino; and di-[(1-6Calkyl)amino] includes di-[(3-6C)cycloalkyl]amino groups and di-[(3-5C)cycloalkyl-(1-2C)alkyl]amino groups, for example dimethylamino, 5 diethylamino, dipropylamino, *N*-cyclopropyl-*N*-methylamino, *N*-cyclobutyl-*N*-methylamino, *N*-cyclohexyl-*N*-ethylamino, *N*-cyclopropylmethyl-*N*-methylamino, *N*-(2-cyclopropylethyl)-*N*-methylamino and *N*-cyclopentylmethyl-*N*-methylamino.

It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of Formula I defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric 10 carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form which possesses the above-mentioned activity. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. Similarly, the above-mentioned activity may be evaluated using the standard laboratory techniques 15 referred to hereinafter.

It is to be understood that certain compounds of Formula I defined above may exhibit the phenomenon of tautomerism. In particular, tautomerism may affect heterocyclic groups within the R^1 and Q^1 groups that bear 1 or 2 oxo or thioxo substituents. It is to be understood that the present invention includes in its definition any such tautomeric form, or a mixture 20 thereof, which possesses the above-mentioned activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilised within the formulae drawings or named in the Examples.

It is to be understood that the $-X^1-Q^1$ group may be located at any available position on the phenyl group that is located at the 4-position on the pyrimidine ring. Conveniently, the $-X^1-Q^1$ group is located at the 3- or 4-position on said phenyl group. More conveniently, the 25 $-X^1-Q^1$ group is located at the 3-position on said phenyl group.

It is further to be understood that any R^1 group that is present on the phenyl group that is located at the 2-position on the pyrimidine ring may be located at any available position on said phenyl group. When multiple R^1 groups are present, the R^1 groups may be the same or different. Conveniently, there is a single R^1 group. More conveniently, the single R^1 group is 30 located at the 3-position on said phenyl group.

It is further to be understood that any R^3 group that may be present on the morpholinyl group that is located at the 6-position on the pyrimidine ring may be located at any available

position on said morpholinyl group. Conveniently, there is a single R^3 group. More conveniently, no R^3 group is present ($q=0$).

It is further to be understood that any R^4 group that may be present on the phenyl group that is located at the 4-position on the pyrimidine ring may be located at any available position on said phenyl group. Conveniently, there is a single R^4 group. More conveniently, no R^4 group is present ($r=0$).

Suitable values for the generic radicals referred to above include those set out below.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^4) when it is aryl or for the aryl group within a 'Q' group is, for example, phenyl or naphthyl, preferably phenyl.

10 A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^3) when it is (3-8C)cycloalkyl or for the (3-8C)cycloalkyl group within a 'Q' group is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclo[2.2.1]heptyl or cyclooctyl and a suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^3) when it is (3-8C)cycloalkenyl or for the (3-8C)cycloalkenyl group within a 'Q' group is, for example, 15 cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl or cyclooctenyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^5) when it is heteroaryl or for the heteroaryl group within a 'Q' group is, for example, an aromatic 5- or 6-membered monocyclic ring or a 9- or 10-membered bicyclic ring with up to five ring heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, for example furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, 20 imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^5) when it is heterocyclyl or for 25 the heterocyclyl group within a 'Q' group is, for example, a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 10 membered monocyclic or bicyclic ring with up to five heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, for example oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, tetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, azetidyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 30 imidazolynyl, imidazolidinyl, pyrazolynyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, indolynyl, isoindolynyl,

19

dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl, preferably tetrahydrofuranlyl, tetrahydropyranlyl, tetrahydrothiopyranlyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, indolinyl or isoindolinyl. A suitable value for such a group which bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents is, for example, 2-oxopyrrolidinyl, 2-thioxopyrrolidinyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2-thioxoimidazolidinyl, 2-oxopiperidinyl, 4-oxo-1,4-dihydropyridinyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2,5-dioxoimidazolidinyl or 2,6-dioxopiperidinyl.

A suitable value for a 'Q' group when it is heteroaryl-(1-6C)alkyl is, for example, heteroarylmethyl, 2-heteroarylethyl and 3-heteroarylpropyl. The invention comprises corresponding suitable values for 'Q' groups when, for example, rather than a heteroaryl-(1-6C)alkyl group, an aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl group is present.

Suitable values for any of the 'R' groups (R^1 to R^{17}), or for various groups within an R^1 , R^3 or R^4 substituent, or for Q^1 , or for various groups within Q^1 include:-

- | | | |
|----|----------------------------|--|
| 15 | for halogeno | fluoro, chloro, bromo and iodo; |
| | for (1-8C)alkyl: | methyl, ethyl, propyl, isopropyl, <i>tert</i> -butyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl and 2-cyclopropylethyl; |
| | for (2-8C)alkenyl: | vinyl, isopropenyl, allyl and but-2-enyl; |
| 20 | for (2-8C)alkynyl: | ethynyl, 2-propynyl and but-2-ynyl; |
| | for (1-6C)alkoxy: | methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy; |
| | for (2-6C)alkenyloxy: | vinylloxy and allyloxy; |
| | for (2-6C)alkynyloxy: | ethynyloxy and 2-propynyloxy; |
| | for (1-6C)alkylthio: | methylthio, ethylthio and propylthio; |
| 25 | for (1-6C)alkylsulphinyl: | methylsulphinyl and ethylsulphinyl; |
| | for (1-6C)alkylsulphonyl: | methylsulphonyl and ethylsulphonyl; |
| | for (1-6C)alkylamino: | methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino; |
| | for di-[(1-6C)alkyl]amino: | dimethylamino, diethylamino, <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -methylamino and diisopropylamino; |
| 30 | for (1-6C)alkoxycarbonyl: | methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and <i>tert</i> -butoxycarbonyl; |

- for *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl: *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl and *N*-propylcarbamoyl;
- for *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl: *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N*-ethyl-*N*-methylcarbamoyl and *N,N*-diethylcarbamoyl;
- 5 for (2-6C)alkanoyl: acetyl, propionyl and isobutyryl;
- for (2-6C)alkanoyloxy: acetoxy and propionyloxy;
- for (2-6C)alkanoylamino: acetamido and propionamido;
- for *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino: *N*-methylacetamido and *N*-methylpropionamido;
- for (3-6C)alkenoylamino: acrylamido, methacrylamido and crotonamido;
- 10 for *N*-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino: *N*-methylacrylamido and *N*-methylcrotonamido;
- for (3-6C)alkynoylamino: propiolamido;
- for *N*-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino: *N*-methylpropiolamido;
- for *N'*-(1-6C)alkylureido: *N'*-methylureido and *N'*-ethylureido;
- for *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido: *N',N'*-dimethylureido and *N'*-methyl-*N'*-ethylureido;
- 15 for *N*-(1-6C)alkylureido: *N*-methylureido and *N*-ethylureido;
- for *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido: *N,N'*-dimethylureido, *N*-methyl-*N'*-ethylureido and *N*-ethyl-*N'*-methylureido;
- for *N,N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido: *N,N',N'*-trimethylureido, *N*-ethyl-*N',N'*-dimethylureido and *N*-methyl-*N',N'*-diethylureido;
- 20 for *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl: *N*-methylsulphamoyl and *N*-ethylsulphamoyl;
- for *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl: *N,N*-dimethylsulphamoyl;
- for (1-6C)alkanesulphonylamino: methanesulphonylamino and ethanesulphonylamino;
- for *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino: *N*-methylmethanesulphonylamino and *N*-methylethanesulphonylamino;
- 25 for halogeno-(1-6C)alkyl: chloromethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, 1-chloroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3-chloropropyl, 3,3-difluoropropyl and 3,3,3-trifluoropropyl;
- 30 for hydroxy-(1-6C)alkyl: hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl and 3-hydroxypropyl;
- for mercapto-(1-6C)alkyl: mercaptomethyl, 2-mercaptoethyl, 1-mercaptoethyl and 3-mercaptopropyl;

21

- for (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl: methoxymethyl, ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl and 3-methoxypropyl;
- 5 for (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl: methylthiomethyl, ethylthiomethyl, 2-methylthioethyl, 1-methylthioethyl and 3-methylthiopropyl;
- for (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl: methylsulphinylmethyl, ethylsulphinylmethyl, 2-methylsulphinylethyl, 1-methylsulphinylethyl and 3-methylsulphinylpropyl;
- 10 for (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl: methylsulphonylmethyl, ethylsulphonylmethyl, 2-methylsulphonylethyl, 1-methylsulphonylethyl and 3-methylsulphonylpropyl;
- for cyano-(1-6C)alkyl: cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 1-cyanoethyl and 3-cyanopropyl;
- 15 for amino-(1-6C)alkyl: aminomethyl, 2-aminoethyl, 1-aminoethyl, 3-aminopropyl, 1-aminopropyl and 5-aminopropyl;
- for (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl: methylaminomethyl, ethylaminomethyl, 1-methylaminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl and 3-methylaminopropyl;
- 20 for di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl: dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 1-dimethylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl and 3-dimethylaminopropyl;
- for (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl: acetamidomethyl, propionamidomethyl, 2-acetamidoethyl and 1-acetamidoethyl;
- 25 for *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl: *N*-methylacetamidomethyl, *N*-methylpropionamidomethyl, 2-(*N*-methylacetamido)ethyl and 1-(*N*-methylacetamido)ethyl;
- 30 for (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl: methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl, *tert*-butoxycarbonylaminomethyl and 2-methoxycarbonylaminoethyl;

for *N'*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl: *N'*-methylureidomethyl, 2-(*N'*-methylureido)ethyl and 1-(*N'*-methylureido)ethyl;

for *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl: *N',N'*-dimethylureidomethyl, 2-(*N',N'*-dimethylureido)ethyl and 1-(*N',N'*-dimethylureido)ethyl;

for *N*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl: *N*-methylureidomethyl, 2-(*N*-methylureido)ethyl and 1-(*N*-methylureido)ethyl;

for *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl: *N,N'*-dimethylureidomethyl, 2-(*N,N'*-dimethylureido)ethyl and 1-(*N,N'*-dimethylureido)ethyl;

for *N,N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl: *N,N',N'*-trimethylureidomethyl, 2-(*N,N',N'*-trimethylureido)ethyl and 1-(*N,N',N'*-trimethylureido)ethyl;

for (1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl: methanesulphonylaminomethyl, 2-(methanesulphonylamino)ethyl and 1-(methanesulphonylamino)ethyl; and

for *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl: *N*-methylmethanesulphonylaminomethyl, 2-(*N*-methylmethanesulphonylamino)ethyl and 1-(*N*-methylmethanesulphonylamino)ethyl.

A suitable value for $(R^1)_p$ when it is a (1-3C)alkylenedioxy group is, for example, methylenedioxy, ethylenedioxy, isopropylidenedioxy or ethylenedioxy and the oxygen atoms thereof occupy adjacent ring positions.

When, as defined hereinbefore, an R^1 group forms a group of the formula Q^2-X^2 and, for example, X^2 is a $OC(R^5)_2$ linking group, it is the carbon atom, not the oxygen atom, of the $OC(R^5)_2$ linking group which is attached to the phenyl ring and the oxygen atom is attached to the Q^2 group. Similarly, when, for example a CH_3 group within a R^1 substituent bears a group of the formula $-X^3-Q^3$ and, for example, X^3 is a $C(R^6)_2O$ linking group, it is the carbon atom, not the oxygen atom, of the $C(R^6)_2O$ linking group which is attached to the CH_3 group and the oxygen atom is linked to the Q^3 group.

As defined hereinbefore, adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent may be optionally separated by the insertion into the chain of a group such as O,

23

CON(R¹⁰) or C≡C. For example, insertion of an O atom into the alkylene chain within a 4-methoxybutoxy group gives rise to, for example, a 2-(2-methoxyethoxy)ethoxy group, for example, insertion of a C≡C group into the ethylene chain within a 2-hydroxyethoxy group gives rise to a 4-hydroxybut-2-ynoxy group and, for example, insertion of a CONH group into the ethylene chain within a 3-methoxypropoxy group gives rise to, for example, a 2-(2-methoxyacetamido)ethoxy group.

When, as defined hereinbefore, any CH, CH₂ or CH₃ group within a R¹ substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents, there is suitably 1 halogeno or (1-8C)alkyl substituent present on each said CH group, there are suitably 1 or 2 such substituents present on each said CH₂ group and there are suitably 1, 2 or 3 such substituents present on each said CH₃ group.

When, as defined hereinbefore, any CH, CH₂ or CH₃ group within a R¹ substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent as defined hereinbefore, suitable R¹ substituents so formed include, for example, hydroxy-substituted (1-8C)alkyl groups such as hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 2-hydroxyethyl, hydroxy-substituted (1-6C)alkoxy groups such as 2-hydroxypropoxy and 3-hydroxypropoxy, (1-6C)alkoxy-substituted (1-6C)alkoxy groups such as 2-methoxyethoxy and 3-ethoxypropoxy, hydroxy-substituted amino-(2-6C)alkoxy groups such as 3-amino-2-hydroxypropoxy, hydroxy-substituted (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkoxy groups such as 2-hydroxy-3-methylaminopropoxy, hydroxy-substituted di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkoxy groups such as 3-dimethylamino-2-hydroxypropoxy, hydroxy-substituted amino-(2-6C)alkylamino groups such as 3-amino-2-hydroxypropylamino, hydroxy-substituted (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkylamino groups such as 2-hydroxy-3-methylaminopropylamino and hydroxy-substituted di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkylamino groups such as 3-dimethylamino-2-hydroxypropylamino.

It is further to be understood that when, as defined hereinbefore, any CH, CH₂ or CH₃ group within a R¹ substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent as defined hereinbefore, such an optional substituent may be present on a CH, CH₂ or CH₃ group within the hereinbefore defined substituents that may be present on an aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within a R¹ substituent. For example, if R¹ includes an aryl or heteroaryl group that is substituted by a (1-8C)alkyl group, the (1-8C)alkyl group may be optionally substituted on a CH, CH₂ or CH₃ group therein by one of the hereinbefore defined

substituents therefor. For example, if R^1 includes a heteroaryl group that is substituted by, for example, a (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl group, the terminal CH_3 group of the (1-6C)alkylamino group may be further substituted by, for example, a (1-6C)alkylsulphonyl group or a (2-6C)alkanoyl group. For example, the R^1 group may be a heteroaryl group such as a thienyl group that is substituted by a *N*-(2-methylsulphonylethyl)aminomethyl group such that R^1 is, for example, a 5-[*N*-(2-methylsulphonylethyl)aminomethyl]thien-2-yl group. Further, for example, if R^1 includes a heterocyclyl group such as a piperidinyl or piperazinyl group that is substituted on a nitrogen atom thereof by, for example, a (2-6C)alkanoyl group, the terminal CH_3 group of the (2-6C)alkanoyl group may be further substituted by, for example, a di-[(1-6C)alkyl]amino group. For example, the R^1 group may be a *N*-(2-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-yl group or a 4-(2-dimethylaminoacetyl)piperazin-1-yl group.

Similar considerations apply to the attachments and substitutions within the $-X^1-Q^1$ group. For example, when, as defined hereinbefore, any CH , CH_2 or CH_3 group within a Q^1 group optionally bears on each said CH , CH_2 or CH_3 group a substituent as defined hereinbefore, suitable Q^1 groups so formed include, for example, hydroxy-substituted amino-(1-6C)alkyl groups such as 1-amino-2-hydroxyethyl or 1-amino-2-hydroxypropyl, an (1-6C)alkoxy-substituted amino-(1-6C)alkyl groups such as 1-amino-2-methoxyethyl, a (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl-substituted heteroaryl group such as a 5-[*N*-(2-methylsulphonylethyl)aminomethyl]thien-2-yl group, and a (2-6C)alkanoyl-substituted heterocyclic group such as a *N*-(2-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-yl group or a 4-(2-dimethylaminoacetyl)piperazin-1-yl group.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, an acid-addition salt of a compound of the Formula I, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example, a salt of a compound of the Formula I which is sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine. A further suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, a salt formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I.

A suitable pharmaceutically-acceptable solvate of a compound of the Formula I is, for example, a hydrate such as a hemi-hydrate, a mono-hydrate, a di-hydrate or a tri-hydrate or an alternative quantity thereof.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug, that is a compound that is broken down in the human or animal body to release a compound of the invention. A pro-drug may be used to alter the physical properties and/or the pharmacokinetic properties of a compound of the invention. A pro-drug can be formed when the compound of the invention contains a suitable group or substituent to which a property-modifying group can be attached. Examples of pro-drugs include *in vivo* cleavable ester derivatives that may be formed at a carboxy group or a hydroxy group in a compound of the Formula I and *in vivo* cleavable amide derivatives that may be formed at a carboxy group or an amino group in a compound of the Formula I.

Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I as defined hereinbefore when made available by organic synthesis and when made available within the human or animal body by way of cleavage of a pro-drug thereof. Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I that are produced by organic synthetic means and also such compounds that are produced in the human or animal body by way of metabolism of a precursor compound, that is a compound of the Formula I may be a synthetically-produced compound or a metabolically-produced compound.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I is one that is based on reasonable medical judgement as being suitable for administration to the human or animal body without undesirable pharmacological activities and without undue toxicity.

Various forms of pro-drug have been described, for example in the following documents :-

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

26

- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, **77**, 285 (1988);
f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., **32**, 692 (1984);
g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and

- 5 h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses a carboxy group is, for example, an *in vivo* cleavable ester thereof. An *in vivo* cleavable ester of a compound of the Formula I containing a carboxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester which is cleaved in the human or animal body to produce

- 10 the parent acid. Suitable pharmaceutically-acceptable esters for carboxy include (1-6C)alkyl esters such as methyl, ethyl and *tert*-butyl, (1-6C)alkoxymethyl esters such as methoxymethyl esters, (1-6C)alkanoyloxymethyl esters such as pivaloyloxymethyl esters, 3-phthalidyl esters, (3-8C)cycloalkylcarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters such as cyclopentylcarbonyloxymethyl and 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl esters,
15 2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl esters such as 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl esters and (1-6C)alkoxycarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters such as methoxycarbonyloxymethyl and 1-methoxycarbonyloxyethyl esters.

- A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses a hydroxy group is, for example, an *in vivo* cleavable ester or ether thereof. An
20 *in vivo* cleavable ester or ether of a compound of the Formula I containing a hydroxy group is, for example, a pharmaceutically-acceptable ester or ether which is cleaved in the human or animal body to produce the parent hydroxy compound. Suitable pharmaceutically-acceptable ester forming groups for a hydroxy group include inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters). Further suitable pharmaceutically-acceptable ester
25 forming groups for a hydroxy group include (1-10C)alkanoyl groups such as acetyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl groups, (1-10C)alkoxycarbonyl groups such as ethoxycarbonyl, *N,N*-[di-(1-4C)alkyl]carbamoyl, 2-dialkylaminoacetyl and 2-carboxyacetyl groups. Examples of ring substituents on the phenylacetyl and benzoyl groups include aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N,N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl,
30 piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl. Suitable pharmaceutically-acceptable ether forming groups for a hydroxy group include α -acyloxyalkyl groups such as acetoxymethyl and pivaloyloxymethyl groups.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses a carboxy group is, for example, an *in vivo* cleavable amide thereof, for example an amide formed with an amine such as ammonia, a (1-4C)alkylamine such as methylamine, a di-(1-4C)alkylamine such as dimethylamine, *N*-ethyl-*N*-methylamine or diethylamine, a
 5 (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkylamine such as 2-methoxyethylamine, a phenyl-(1-4C)alkylamine such as benzylamine and amino acids such as glycine or an ester thereof.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I that possesses an amino group is, for example, an *in vivo* cleavable amide derivative thereof.

Suitable pharmaceutically-acceptable amides from an amino group include, for example an
 10 amide formed with (1-10C)alkanoyl groups such as an acetyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl groups. Examples of ring substituents on the phenylacetyl and benzoyl groups include aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N,N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl.

15 The *in vivo* effects of a compound of the Formula I may be exerted in part by one or more metabolites that are formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I. As stated hereinbefore, the *in vivo* effects of a compound of the Formula I may also be exerted by way of metabolism of a precursor compound (a pro-drug).

According to a further aspect of the invention there is provided a pyrimidine derivative
 20 of the Formula I as defined hereinbefore
 wherein p is 1, 2 or 3;

each R¹ group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, isocyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, formyl, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy,
 25 (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino,
 30 *N*-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido,

N-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X^2 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵),

- 5 CON(R⁵), N(R⁵)CO, N(R⁵)CON(R⁵), SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, OC(R⁵)₂, SC(R⁵)₂ and N(R⁵)C(R⁵)₂, wherein R⁵ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q² is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or (R¹)_p is (1-3C)alkylenedioxy,
- 10 and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within a R¹ substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, mercapto, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl,
- 15 *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X^3 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁶), CO, CH(OR⁶),

- CON(R⁶), N(R⁶)CO, N(R⁶)CON(R⁶), SO₂N(R⁶), N(R⁶)SO₂, C(R⁶)₂O, C(R⁶)₂S and C(R⁶)₂N(R⁶), wherein R⁶ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q³ is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-
- 25 (1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,
- and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkenyl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R¹ optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy,
- 30 (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,

(2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group

5 of the formula :



wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^8)$, wherein R^8 is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R^7 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,

10 amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, *N'*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl or *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :



wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, CO and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q^4 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-8C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

20 and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO₂, $N(R^{10})$, CO, CH(OR¹⁰), CON(R¹⁰), $N(R^{10})$ CO, $N(R^{10})$ CON(R¹⁰), SO₂ $N(R^{10})$, $N(R^{10})$ SO₂,

25 CH=CH and C=C wherein R^{10} is hydrogen or (1-8C)alkyl;

R^2 is hydrogen or (1-8C)alkyl;

q is 0, 1, 2, 3 or 4;

each R^3 group, which may be the same or different, is (1-8C)alkyl or a group of the formula :



wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{12})$, wherein R^{12} is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R^{11} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl,

39

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl;
r is 0, 1 or 2;

each R^4 group, which may be the same or different, is selected from halogeno,
5 trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, carboxy, carbamoyl, ureido,
(1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio,
(1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,
(1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,
(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-
10 (2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido,
N-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido,
N-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and
N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino;

X^1 is selected from $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$,
15 $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ and $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is
hydrogen or (1-8C)alkyl; and

Q^1 is (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, halogeno-(1-6C)alkyl,
hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,
amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,
20 (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl,
(1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl,
N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl,
N-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, *N'*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl,
N',N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl,
25 *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl or
N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl,
or Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl,
(3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl,
heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

30 and wherein any CH , CH_2 or CH_3 group within the Q^1 group optionally bears on each
said CH , CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a
substituent selected from hydroxy, mercapto, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido,

31

(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkenyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

20 $-X^7-R^{14}$

wherein X⁷ is a direct bond or is selected from O and N(R¹⁵), wherein R¹⁵ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R¹⁴ is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,

25 and wherein any heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q¹ group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO₂, N(R¹⁶), N(R¹⁶)CO, CON(R¹⁶), N(R¹⁶)CON(R¹⁶), CO, CH(OR¹⁶), N(R¹⁶)SO₂, SO₂N(R¹⁶),

30 CH=CH and C=C wherein R¹⁶ is hydrogen or (1-8C)alkyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

32

Particular novel compounds of the invention include, for example, pyrimidine derivatives of the Formula I, or pharmaceutically-acceptable salts, solvates or pro-drugs thereof, wherein, unless otherwise stated, each of p, R¹, R², q, R³, r, R⁴, X¹ and Q¹ has any of the meanings defined hereinbefore or in paragraphs (a) to (rr) hereinafter :-

- 5 (a) p is 1, 2 or 3, and each R¹ group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, mercapto, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X² is a direct bond or is selected from O, S, N(R⁵), CO, wherein R⁵ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q² is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or (R¹)_p is (1-3C)alkylenedioxy,

- 20 and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within a R¹ substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, mercapto, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino,

- 30 and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R¹ optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, and wherein any

heterocyclyl group within a substituent on R¹ optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

(b) p is 1 or 2, and each R¹ group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido,

5 (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within a R¹ substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group 1, 2 or 3 halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a

10 substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino;

(c) p is 1 or 2, and each R¹ group, which may be the same or different, is selected from
15 fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, methyl, ethyl, propyl, vinyl, allyl, ethynyl, 2-propynyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino, diethylamino, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, acetamido, propionamido, *N*-methylacetamido, *N*-methylpropionamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxy-
20 1-methylethyl, 2-hydroxypropyl, 1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl, 2-hydroxy-2-methylpropyl, aminomethyl, 1-aminoethyl, 1-amino-1-methylethyl, 2-aminoethyl, 2-amino-1-methylethyl, 2-aminopropyl, 2-amino-1,1-dimethylethyl, 2-amino-2-methylpropyl, methylaminomethyl, 1-methylaminoethyl, 1-methylamino-1-methylethyl, 2-methylaminoethyl, 2-methylamino-1-methylethyl, 2-methylaminopropyl, 2-methylamino-1,1-dimethylethyl, 2-methylamino-
25 2-methylpropyl, acetamidomethyl, 1-acetamidoethyl, 1-acetamido-1-methylethyl, 2-acetamidoethyl, 2-acetamido-1-methylethyl, 2-acetamidopropyl, 2-acetamido-1,1-dimethylethyl and 2-acetamido-2-methylpropyl;

(d) p is 1 or 2, and a first R¹ group is selected from hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, acetamido, propionamido, *N*-methylacetamido, *N*-methylpropionamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, aminomethyl, 1-aminoethyl, 1-amino-1-methylethyl, methylaminomethyl, 1-methylaminoethyl, 1-methylamino-1-methylethyl,

acetamidomethyl, 1-acetamidoethyl and 1-acetamido-1-methylethyl, and the optional second R^1 group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, vinyl, allyl, ethynyl, 2-propynyl, methoxy, ethoxy, propoxy and isopropoxy;

(e) p is 1 or 2, and a first R^1 group is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido,

5 propionamido, *N*-methylacetamido, *N*-methylpropionamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 1-hydroxy-1-methylethyl, and the optional second R^1 group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

(f) p is 1 and the R^1 group is located at the 3- or 4-position on the phenyl group and is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 1-hydroxy-

10 1-methylethyl;

(g) p is 1 and the R^1 group is located at the 3-position on the phenyl group and is selected from hydroxy and hydroxymethyl;

(h) R^2 is hydrogen, methyl, ethyl or propyl;

(i) R^2 is hydrogen or methyl;

15 (j) R^2 is hydrogen;

(k) q is 0;

(l) q is 1, 2 or 3 and each R^3 group, which may be the same or different, is methyl, ethyl or propyl;

(m) q is 1 and the R^3 group is methyl;

20 (n) r is 0;

(o) r is 1 or 2 and each R^4 group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino;

25 (p) r is 0 or r is 1 or 2 and each R^4 group, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamino;

(q) r is 0 or r is 1 and the R^4 group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamino;

30 (r) r is 0 or r is 1 and the R^4 group is selected from fluoro, chloro and methyl;

(s) the X^1 - Q^1 group is located at the 3- or 4-position;

(t) the X^1 - Q^1 group is located at the 3-position;

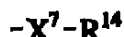
- (u) the X^1-Q^1 group is located at the 4-position;
- (v) X^1 is selected from $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ and $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is hydrogen or (1-8C)alkyl;
- 5 (w) X^1 is selected from CO , $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ and $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is hydrogen or (1-8C)alkyl;
- (x) X^1 is selected from $NHCO$, $NHCONH$, $NHCOCH_2O$, $NHCOCH_2NH$ and $NHCOCH_2NHCO$;
- 10 (y) X^1 is selected from CO , $NHCO$, $N(Me)CO$, $CONH$, $CON(Me)$, $NHCONH$, $NHCOCH_2O$, $NHCOCH_2NH$ and $NHCOCH_2NHCO$;
- (z) X^1 is selected from $NHCO$, $NHCONH$ and $NHCOCH_2O$;
- (aa) X^1 is selected from $NHCO$, $N(Me)CO$, $CONH$, $CON(Me)$, $NHCONH$ and $NHCOCH_2O$;
- 15 (bb) X^1 is $NHCO$;
- (cc) X^1 is $NHCO$ or $N(Me)CO$;
- (dd) X^1 is $CONH$;
- (ee) X^1 is $CONH$ or $CON(Me)$;
- (ff) X^1 is CO ;
- 20 (gg) Q^1 is (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl,
- 25 or Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,
- and wherein any CH , CH_2 or CH_3 group within the Q^1 group optionally bears on each said CH , CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy,
- 30 (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino and

36

N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl,

5 (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, or from a group of the formula :



wherein X⁷ is a direct bond or is selected from O and N(R¹⁵), wherein R¹⁵ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R¹⁴ is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,

10 and wherein any heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

(hh) Q¹ is (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,

15 (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl,

or Q¹ is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl,

heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q¹ group optionally bears on each

20 said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy,

(1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino,

di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl,

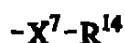
N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino and

25 *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl,

(2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, or from a group of

30 the formula :



wherein X⁷ is a direct bond or is selected from O and N(R¹⁵), wherein R¹⁵ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R¹⁴ is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,

amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :



wherein X^8 is a direct bond or is selected from O, CO and $N(R^{17})$, wherein R^{17} is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q^5 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-8C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1 group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

10 (ii) Q^1 is (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, or Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

15 and wherein any CH , CH_2 or CH_3 group within the Q^1 group optionally bears on each said CH , CH_2 or CH_3 group 1, 2 or 3 halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N -(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N -di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino and
20 N -(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1 group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, or from a group of the formula :



wherein X^7 is a direct bond and R^{14} is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl;

(jj) Q^1 is (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, or Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or

heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino,

5 di-[(1-6C)alkyl]amino, hydroxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl;

(kk) Q¹ is (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, or Q¹ is aryl,

10 aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q¹ group optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,

15 (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy,

20 (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, hydroxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl and heterocyclyl-(1-6C)alkyl;

(ll) Q¹ is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl,

25 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 5-methylaminopentyl, ethylaminomethyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, 4-ethylaminobutyl, 5-ethylaminopentyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl, 5-dimethylaminopentyl, diethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-diethylaminopropyl, 4-diethylaminobutyl or 5-diethylaminopentyl, or Q¹ is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl,

30 cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, furyl, thienyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, furylmethyl, thienylmethyl, oxazolylmethyl, imidazolylmethyl, thiazolylmethyl, oxadiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, pyridylmethyl, pyrimidinylmethyl, tetrahydrofuranyl,

- tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, indolinyl, isoindolinyl, dihydropyridinyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, tetrahydrothiopyranylmethyl,
- 5 pyrrolinylmethyl, pyrrolidinylmethyl, imidazolidinylmethyl, pyrazolidinylmethyl, morpholinylmethyl, 2-(morpholinyl)ethyl, tetrahydro-1,4-thiazinylmethyl, 2-(tetrahydro-1,4-thiazinyl)ethyl, piperidinylmethyl, 2-(piperidinyl)ethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl, 2-(piperazinyl)ethyl, homopiperazinylmethyl or 2-azabicyclo[2.2.1]heptylmethyl,
- 10 and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methylamino, dimethylamino, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, dimethylaminomethyl and 2-dimethylaminoethyl;
- 15 (mm) Q¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, allyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl, 1-cyano-1-methylethyl, 4-cyanobutyl, 5-cyanopentyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl,
- 20 5-methylaminopentyl, ethylaminomethyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, 4-ethylaminobutyl, 5-ethylaminopentyl, 1-isopropyl-1-methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl, 5-dimethylaminopentyl, diethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-diethylaminopropyl, 4-diethylaminobutyl, 5-diethylaminopentyl, 2-methylsulphonyl, 3-methylsulphonylpropyl,
- 25 acetamidomethyl or 1-acetamidoethyl, or Q¹ is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furylmethyl, 2-furylethyl, thienylmethyl, 2-thienylethyl,
- 30 oxazolylmethyl, 2-oxazolylethyl, isoxazolylmethyl, 2-isoxazolylethyl, imidazolylmethyl, 2-imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, 2-pyrazolylethyl, thiazolylmethyl, 2-thiazolylethyl, triazolylmethyl, 2-triazolylethyl, oxadiazolylmethyl, 2-oxadiazolylethyl, thiadiazolylmethyl,

2-thiadiazolyethyl, tetrazolylmethyl, 2-tetrazolyethyl, pyridylmethyl, 2-pyridylethyl, pyrazinylmethyl, 2-pyrazinyethyl, pyridazinylmethyl, 2-pyridazinylethyl, pyrimidinylmethyl, 2'-pyrimidinylethyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, azetidiny, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 5 piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, indolinyl, isoindolinyl, dihydropyridinyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, tetrahydrothiopyranylmethyl, 1,3-dioxolanylmethyl, 1,4-dioxanylmethyl, pyrrolinylmethyl, pyrrolidinylmethyl, imidazolidinylmethyl, pyrazolidinylmethyl, morpholinylmethyl, 2-(morpholinyl)ethyl, tetrahydro-1,4-thiazinylmethyl, 2-(tetrahydro-1,4-thiazinyl)ethyl, 10 piperidinylmethyl, 2-(piperidinyl)ethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl, 2-(piperazinyl)ethyl, homopiperazinylmethyl or 2-azabicyclo[2.2.1]heptylmethyl,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q¹ group optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, methoxy, ethoxy, methylsulphonyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, 15 methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N*-isopropylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, butyryl, pivaloyl, acetamido, propionamido and *N*-methylacetamido,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from 20 fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methylamino, dimethylamino, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, piperidinylmethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl and 25 homopiperazinylmethyl;

(nn) Q¹ is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 5-methylaminopentyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl or 30 5-dimethylaminopentyl, or Q¹ is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienylmethyl, imidazolylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, tetrahydrofuranyl,

- tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, indolinyl, isoindolinyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, 2-(morpholinyl)ethyl, piperidinylmethyl, 2-(piperidinyl)ethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl, 5 2-(piperazinyl)ethyl, homopiperazinylmethyl or 2-azabicyclo[2.2.1]heptylmethyl, and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a substituent selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamino and any such aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a 10 further substituent selected from aminomethyl, methylaminomethyl and dimethylaminomethyl;
- (oo) Q¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, allyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl, 1-cyano-1-methylethyl, 4-cyanobutyl, 5-cyanopentyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 15 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 5-methylaminopentyl, ethylaminomethyl, 2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, 4-ethylaminobutyl, 5-ethylaminopentyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl, 5-dimethylaminopentyl, diethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-diethylaminopropyl, 4-diethylaminobutyl, 5-diethylaminopentyl, 2-methylsulphonyl ethyl or acetamidomethyl, or 20 Q¹ is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furylmethyl, thienylmethyl, oxazolylmethyl, isoxazolylmethyl, imidazolylmethyl, 2-imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, 25 thiazolylmethyl, triazolylmethyl, oxadiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, tetrazolylmethyl, pyridylmethyl, 2-pyridylethyl, pyrazinylmethyl, 2-pyrazinylethyl, pyridazinylmethyl, 2-pyridazinylethyl, pyrimidinylmethyl, 2-pyrimidinylethyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, azetidyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, indolinyl, 30 isoindolinyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, 1,3-dioxolanylmethyl, 1,4-dioxanylmethyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, 2-(morpholinyl)ethyl, piperidinylmethyl, 2-(piperidinyl)ethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl,

2-(piperazinyl)ethyl or homopiperazinylmethyl,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q¹ group optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, methoxy, ethoxy, methylsulphonyl, methylamino, dimethylamino, methoxycarbonyl,

- 5 ethoxycarbonyl, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N*-isopropylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, acetamido and *N*-methylacetamido,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, methoxy, methylamino,

- 10 and dimethylamino and any such aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a substituent selected from hydroxymethyl, methoxymethyl, cyanomethyl, aminomethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, piperidinylmethyl and piperazinylmethyl;

(pp) the X¹-Q¹ group is an α -amino carboxamido group;

- 15 (qq) the X¹-Q¹ group is a naturally-occurring α -amino carboxamido group; and

(rr) the X¹-Q¹ group is selected from glycylamino, sarcosylamino,

(*N,N*-dimethylglycyl)amino, glycylglycylamino, *L*-alanylamino, 2-methylalanylamino,

(*N*-methylalanyl)amino, (2*S*)-2-aminobutanoylamino, *L*-valylamino,

(*N*-methyl-*L*-valyl)amino, 2-aminopent-4-ynoylamino, 2-aminopentanoylamino,

- 20 *L*-isoleucylamino, *L*-leucylamino, 2-methyl-*L*-leucylamino, (*N*-methyl-*L*-leucyl)amino, serylamino, (*O*-methyl-*L*-seryl)amino, (*N*-methyl-*L*-seryl)amino,

(*O*-methyl-*L*-homoseryl)amino, *L*-threonylamino, (*S*-methyl-*L*-cysteiny)amino,

(*S*-methyl-*L*-homocysteiny)amino, *L*-methionylamino, (*N*-methyl-*L*-lysyl)amino,

(*N*-methyl-*L*-ornithyl)amino, *D*-asparaginylamino, *D*-glutaminylamino, *L*-tyrosylamino,

- 25 prolylamino and histidylamino.

A particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the Formula I wherein :-

p is 1 or 2, and a first R¹ group is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido, propionamido, *N*-methylacetamido, *N*-methylpropionamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl

- 30 and 1-hydroxy-1-methylethyl, and the optional second R¹ group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

R² is hydrogen or methyl;

43

q is 0 or q is 1 and the R³ group is methyl;

r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamino;

the X¹-Q¹ group is located at the 3-position;

5 X¹ is selected from NHCO, NHCONH, NHCOCH₂O, NHCOCH₂NH and NHCOCH₂NHCO; and

Q¹ is methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, 2-amino-2-methylpropyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 5-methylaminopentyl, 10 dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl or 5-dimethylaminopentyl, or Q¹ is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienylmethyl, imidazolylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 15 tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, indolionyl, isoindolionyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, 2-(morpholinyl)ethyl, piperidinylmethyl, 2-(piperidinyl)ethyl, piperidinylloxymethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl, 2-(piperazinyl)ethyl, homopiperazinylmethyl or 2-azabicyclo[2.2.1]heptylmethyl,

20 and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a substituent selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamine and any such aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a further substituent selected from aminomethyl, methylaminomethyl and dimethylaminomethyl; 25 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the Formula I wherein :-

p is 1 or 2, and a first R¹ group is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido, propionamido, N-methylacetamido, N-methylpropionamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl 30 and 1-hydroxy-1-methylethyl, and the optional second R¹ group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

R² is hydrogen or methyl;

q is 0 or q is 1 and the R³ group is methyl;

r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro, chloro and methyl;

the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;

X¹ is selected from CO, NHCO, N(Me)CO, CONH, CON(Me), NHCONH,

5 NHCOCH₂O, NHCOCH₂NH and NHCOCH₂NHCO; and

Q¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, allyl, 2-methoxyethyl,

3-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl,

1-cyano-1-methylethyl, 4-cyanobutyl, 5-cyanopentyl, aminomethyl, 2-aminoethyl,

3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl,

10 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 5-methylaminopentyl, ethylaminomethyl,

2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, 4-ethylaminobutyl, 5-ethylaminopentyl,

dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl,

5-dimethylaminopentyl, diethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-diethylaminopropyl,

4-diethylaminobutyl, 5-diethylaminopentyl, 2-methylsulphonyl ethyl or acetamidomethyl, or

15 Q¹ is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl,

cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, furyl, thienyl,

oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,

tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furylmethyl, thienylmethyl,

oxazolylmethyl, isoxazolylmethyl, imidazolylmethyl, 2-imidazolylethyl, pyrazolylmethyl,

20 thiazolylmethyl, triazolylmethyl, oxadiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, tetrazolylmethyl,

pyridylmethyl, 2-pyridylethyl, pyrazinylmethyl, 2-pyrazinylethyl, pyridazinylmethyl,

2-pyridazinylethyl, pyrimidinylmethyl, 2-pyrimidinylethyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, azetidyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,

tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, indolinyl,

25 isoindolinyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, 1,3-dioxolanylmethyl,

1,4-dioxanylmethyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, 2-(morpholinyl)ethyl,

piperidinylmethyl, 2-(piperidinyl)ethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl,

2-(piperazinyl)ethyl or homopiperazinylmethyl,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q¹ group optionally bears on each

30 said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl,

methoxy, ethoxy, methylsulphonyl, methylamino, dimethylamino, methoxycarbonyl,

ethoxycarbonyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-isopropylcarbamoyl,

45

N,N-dimethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, acetamido and *N*-methylacetamido,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamino and any such aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a substituent selected from hydroxymethyl, methoxymethyl, cyanomethyl, aminomethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, piperidinylmethyl and piperazinylmethyl; or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

10 A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the Formula I wherein :-

p is 1 or 2, and a first R¹ group is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido, propionamido, *N*-methylacetamido, *N*-methylpropionamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 1-hydroxy-1-methylethyl, and the optional second R¹ group is selected from fluoro, chloro,

15 trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

R² is hydrogen or methyl;

q is 0 or q is 1 and the R³ group is methyl;

r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamino; and

20 the X¹-Q¹ group is located at the 3-position and is selected from glycylamino, sarcosylamino, (*N,N*-dimethylglycyl)amino, glycylglycylamino, L-alanyl-amino, 2-methylalanyl-amino, (*N*-methylalanyl)amino, (2*S*)-2-aminobutanoylamino, L-valyl-amino, (*N*-methyl-L-valyl)amino, 2-aminopent-4-ynoylamino, 2-aminopentanoylamino, L-isoleucylamino, L-leucylamino, 2-methyl-L-leucylamino, (*N*-methyl-L-leucyl)amino, 25 serylamino, (*O*-methyl-L-seryl)amino, (*N*-methyl-L-seryl)amino, (*O*-methyl-L-homoseryl)amino, L-threonylamino, (*S*-methyl-L-cysteiny)amino, (*S*-methyl-L-homocysteiny)amino, L-methionylamino, (*N*-methyl-L-lysyl)amino, (*N*-methyl-L-ornithyl)amino, D-asparaginylamino, D-glutaminylamino, L-tyrosylamino, prolylamino and histidylamino;

30 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the Formula I wherein :-

p is 1 and the R¹ group is located at the 3- or 4-position and is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 1-hydroxy-1-methylethyl;

R² is hydrogen;

q is 0;

5 r is 0;

the X¹-Q¹ group is located at the 3-position;

X¹ is NHCO; and

Q¹ is methyl, aminomethyl, 2-aminopropyl, 2-amino-2-methylpropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl or 5-dimethylaminopentyl, or Q¹ is
10 phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, thiazol-5-yl, thien-3-ylmethyl, imidazol-1-ylmethyl, 1,2,4-thiadiazol-3-ylmethyl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, 3-pyrrolin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholin-2-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, isoindolin-1-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, piperidin-4-yloxymethyl,
15 piperazin-1-ylmethyl or 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a substituent selected from amino, methyl, methylamino and aminomethyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

20 A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the Formula I wherein :-

p is 1 and the R¹ group is located at the 3- or 4-position and is selected from hydroxy, acetamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 1-hydroxy-1-methylethyl;

R² is hydrogen;

25 q is 0;

r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro, chloro and methyl;

the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;

X¹ is NHCO, N(Me)CO, CONH or CON(Me); and

Q¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl, 30 2-cyanoethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, ethylaminomethyl, 2-ethylaminoethyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 4-dimethylaminobutyl, 2-methylsulphonyl ethyl or acetamidomethyl, or Q¹ is phenyl, benzyl,

47

- cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, pyrazol-3-yl, thiazol-5-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, tetrazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrazin-2-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl,
- 5 thien-3-ylmethyl, oxazol-4-ylmethyl, isoxazol-3-ylmethyl, isoxazol-4-ylmethyl, imidazol-1-ylmethyl, imidazol-2-ylmethyl, 2-imidazol-1-ylethyl, 2-imidazol-2-ylethyl, 2-imidazol-4-ylethyl, pyrazol-1-ylmethyl, pyrazol-3-ylmethyl, 1,2,3-triazol-1-ylmethyl, 1,2,3-triazol-4-ylmethyl, 1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl, 1,2,3-thiadiazol-3-ylmethyl, tetrazol-1-ylmethyl, tetrazol-5-ylmethyl, pyridin-2-ylmethyl, pyridin-3-ylmethyl,
- 10 pyridin-4-ylmethyl, 2-pyridin-2-ylethyl, 2-pyridin-3-ylethyl, 2-pyridin-4-ylethyl, pyrazin-2-ylmethyl, 2-pyrazin-2-ylethyl, pyridazin-4-ylmethyl, 2-pyridazin-4-ylethyl, pyrimidin-2-ylmethyl, pyrimidin-4-ylmethyl, 2-pyrimidin-2-ylethyl, 2-pyrimidin-4-ylethyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, azetidin-2-yl, 3-pyrrolin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, morpholin-2-yl,
- 15 piperidino, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, isoindolin-1-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydropyran-4-ylmethyl, 1,3-dioxolan-2-ylmethyl, 1,4-dioxan-2-ylmethyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, piperidin-4-yloxymethyl, piperazin-1-ylmethyl or 2-(piperazin-1-yl)ethyl,
- 20 and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q¹ group optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N*-isopropylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, acetamido and *N*-methylacetamido,
- and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹
- 25 group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, methylamino, dimethylamino, hydroxymethyl, methoxymethyl, cyanomethyl, aminomethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl and 1-methylpiperidin-4-ylmethyl;
- or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

- 30 A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the Formula I wherein :-

p is 1 and R¹ is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position;

R^2 is hydrogen;

q is 0;

r is 0; and

the X^1-Q^1 group is located at the 3-position and is selected from glycylamino, glycyglycylamino, L-alanyl-amino, (2S)-2-aminobutanoylamino, L-isoleucylamino, L-leucylamino, 2-methyl-L-leucylamino and (N-methyl-L-leucyl)amino; or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the Formula I wherein :-

10 p is 1 and R^1 is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position; R^2 is hydrogen;

q is 0;

r is 0;

the X^1-Q^1 group is located at the 3-position;

15 X^1 is NHCO; and

Q^1 is aminomethyl, 2-aminopropyl, 2-amino-2-methylpropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, 3-aminomethylphenyl, 4-aminomethylphenyl, 2-aminocyclopent-1-yl, 4-aminocyclohex-1-yl, 3-aminocyclohex-1-ylmethyl, 4-aminomethylcyclohex-1-yl, imidazol-1-ylmethyl, 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-ylmethyl, pyrrolidin-3-yl,

20 *N*-methylpyrrolidin-2-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, *N*-methylpiperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, piperidin-4-yloxymethyl or 4-methylpiperazin-1-ylmethyl,

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the

25 Formula I wherein :-

p is 1 and R^1 is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position; R^2 is hydrogen;

q is 0;

r is 0 or r is 1 and the R^4 group is selected from fluoro and methyl;

30 the X^1-Q^1 group is located at the 3- or 4-position;

X^1 is NHCO or N(Me)CO; and

Q^1 is aminomethyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, dimethylaminomethyl,

acetamidomethyl, 3-aminomethylphenyl, 4-aminomethylphenyl, 5-methylisoxazol-3-yl, 1-methylpyrazol-3-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, pyridin-4-yl, pyrazin-2-yl, 2-imidazol-1-ylethyl, 2-imidazol-2-ylethyl, 3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-ylmethyl, 1*H*-tetrazol-5-ylmethyl, 2-pyridin-3-ylethyl, 2-pyridazin-4-ylethyl, azetidin-2-yl, 3-pyrrolin-2-yl, 5 *N*-methylpyrrolidin-2-yl, 4-hydroxypyrrolidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, *N*-methylpiperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-yloxymethyl or piperazin-1-ylmethyl; or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the
10 Formula I wherein :-

- p is 1 and R¹ is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position;
 - R² is hydrogen;
 - q is 0;
 - r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro and methyl;
 - 15 the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;
 - X¹ is CONH or CON(Me); and
 - Q¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl, 1-cyano-1-methylethyl, 2-cyanoethyl, 5-cyanopentyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, 4-dimethylaminobutyl, 2-methylsulphonylethyl,
 - 20 3-methoxycarbonylpropyl, carbamoylmethyl, 1-carbamoylethyl, 2-carbamoylethyl, *N*-methylcarbamoylmethyl, *N*-isopropylcarbamoylmethyl, *N,N*-dimethylcarbamoylmethyl, pivaloylmethyl, 4-aminomethylphenyl, 4-aminobenzyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, thien-3-ylmethyl, oxazol-4-ylmethyl, 5-methylisoxazol-3-ylmethyl, isoxazol-4-ylmethyl, 1*H*-imidazol-1-ylmethyl,
 - 25 1*H*-imidazol-2-ylmethyl, 2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethyl, 2-(1*H*-imidazol-2-yl)ethyl, 2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl, pyridin-2-ylmethyl, pyridin-3-ylmethyl, pyridin-4-ylmethyl, 2-pyridin-2-ylethyl, 2-pyridin-3-ylethyl, 2-pyridin-4-ylethyl, pyrazin-2-ylmethyl, 5-methylpyrazin-2-ylmethyl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydropyran-4-ylmethyl, 1,3-dioxolan-2-ylmethyl or
 - 30 1,4-dioxan-2-ylmethyl;
- or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the

59

Formula I wherein :-

p is 1 and R¹ is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position;

R² is hydrogen;

q is 0;

5 r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro and methyl;

the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;

X¹ is CO; and

Q¹ is 2-carbamoylpyrrolidin-1-yl, 2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl,

4-aminopiperidin-1-yl, 4-aminomethylpiperidin-1-yl, 3-cyanomethylpiperidin-1-yl,

10 3-oxopiperazin-1-yl, 4-(1-methylpiperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl or

5-oxo-1,4-diazepan-1-yl;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A further particular compound of the invention is a pyrimidine derivative of the

Formula I wherein :-

15 p is 1 and R¹ is a hydroxymethyl group that is located at the 3-position;

R² is hydrogen;

q is 0;

r is 0;

the X¹-Q¹ group is located at the 3-position;

20 X¹ is NHCO; and

Q¹ is 3-aminomethylphenyl, 4-aminomethylphenyl, 2-aminocyclopent-1-yl,

4-aminocyclohex-1-yl, 3-aminocyclohex-1-ylmethyl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl,

piperidin-4-ylmethyl or piperidin-4-yloxymethyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

25 A particular compound of the invention is, for example, the pyrimidine derivative of the Formula I that is disclosed within Example 1 that is set out hereinafter.

A particular compound of the invention is, for example, a pyrimidine derivative of the Formula I selected from :-

2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperidin-4-ylcarbonylaminophenyl)-

30 pyrimidine,

2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperidin-3-ylcarbonylaminophenyl)-
pyrimidine,

2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-[3-(2-piperazin-1-ylacetamido)phenyl]-pyrimidine,

2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-[3-(2-piperidin-4-yloxyacetamido)phenyl]-pyrimidine and

5 4-[3-(3-aminomethylbenzamido)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A particular compound of the invention is, for example, a pyrimidine derivative of the Formula I selected from :-

10 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[4-methyl-3-(piperidin-4-ylcarbonylamino)phenyl]-6-morpholinopyrimidine,

4-[6-fluoro-3-(piperidin-3-ylcarbonylamino)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,

15 4-[4-fluoro-3-(piperidin-3-ylcarbonylamino)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,

2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperazin-1-ylcarbonylamino)phenyl]-pyrimidine,

4-[6-fluoro-3-(piperazin-1-ylcarbonylamino)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,

20 2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperidin-3-ylcarbonylamino)phenyl]pyrimidine,
2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholino-4-(6-fluoro-3-piperidin-3-ylcarbonylamino)phenyl]-pyrimidine,

2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[3-(*N*-methyl-*N*-piperidin-4-ylcarbonylamino)phenyl]-6-morpholinopyrimidine,

25 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl]-6-morpholinopyrimidine,

4-[4-[(2*S*)-2-hydroxycyclohexanecarboxamido]phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,

2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[4-[*N*-(*N*-methylglycyl)amino]phenyl]-

30 6-morpholinopyrimidine,

4-[4-[*N*-(*N*-ethylglycyl)amino]phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,

4-[4-[*N*-(*N*-acetylglycyl)amino]phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,

52

- 2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(4-piperidin-3-ylcarbonylaminophenyl)-pyrimidine,
- 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-(4-{*N*-[(4*R*)-4-hydroxy-L-prolyl]amino}phenyl)-6-morpholinopyrimidine,
- 5 4-(4-azetidin-2-ylcarbonylaminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine, 2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(4-{2-[(3*S*)-piperidin-3-yl]acetamido}phenyl)-pyrimidine,
- 2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-[4-(2-piperidin-4-yloxyacetamido)phenyl]-pyrimidine,
- 10 4-[4-(3-aminomethylbenzamido)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine, 4-[4-(4-aminomethylbenzamido)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine, 2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(4-pyrazin-2-ylcarbonylaminophenyl)pyrimidine and 2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-[4-(3-pyridin-3-ylpropionamido)phenyl]-pyrimidine;
- 15 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A particular compound of the invention is, for example, a pyrimidine derivative of the Formula I selected from :-

- 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-{3-[*N*-(*N*-isopropylcarbamoymethyl)carbamoym]phenyl}-6-morpholinopyrimidine,
- 20 4-[3-(*N*-cyanomethylcarbamoym)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine, 4-{3-[*N*-(4-aminomethylphenyl)carbamoym]phenyl}-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,
- 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-{3-[*N*-(2-imidazol-1-ylethyl)carbamoym]phenyl}-6-morpholinopyrimidine,
- 25 4-{3-[*N*-(4-aminobenzyl)carbamoym]phenyl}-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine,
- 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-{3-[*N*-methyl-*N*-(4-pyridylmethyl)carbamoym]phenyl}-6-morpholinopyrimidine and
- 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[4-(*N*-methylcarbamoym)phenyl]-6-morpholinopyrimidine;
- 30 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

A particular compound of the invention is, for example, a pyrimidine derivative of the Formula I selected from :-

53

4-{3-[4-(aminomethyl)piperidin-1-ylcarbonyl]phenyl}-2-(3-hydroxymethylphenyl)-
6-morpholinopyrimidine,

4-{3-[(2*R*)-2-carbamoylpyrrolidin-1-ylcarbonyl]phenyl}-2-(3-hydroxymethylphenyl)-
6-morpholinopyrimidine,

5 4-{3-[(2*S*)-2-carbamoylpyrrolidin-1-ylcarbonyl]phenyl}-2-(3-hydroxymethylphenyl)-
6-morpholinopyrimidine and

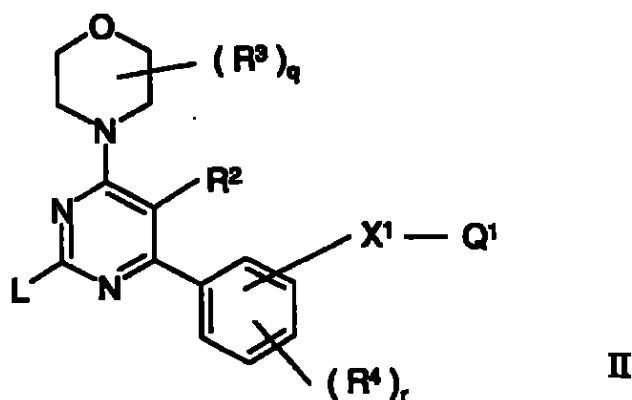
2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-{3-[4-(1-methylpiperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-
ylcarbonyl]phenyl}-6-morpholinopyrimidine;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

10 A pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate
or pro-drug thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation
of chemically-related compounds. Such processes, when used to prepare a pyrimidine
derivative of the Formula I are provided as a further feature of the invention and are illustrated
by the following representative process variants in which, unless otherwise stated, p, R¹, R², q,

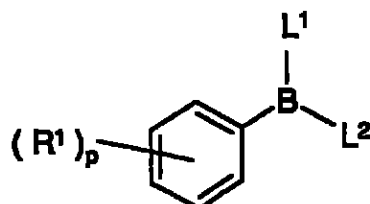
15 R³, r, R⁴, X¹ and Q¹ have any of the meanings defined hereinbefore. Necessary starting
materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry. The preparation of
such starting materials is described in conjunction with the following representative process
variants and within the accompanying Examples. Alternatively necessary starting materials are
obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of
20 an organic chemist.

(a) The reaction, conveniently in the presence of a suitable catalyst, of a pyrimidine of the
Formula II



wherein L is a displaceable group and R², q, R³, r, R⁴, X¹ and Q¹ have any of the meanings;

25 defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with an
organoboron reagent of the Formula III



III

wherein each of L^1 and L^2 , which may be the same or different, is a suitable ligand and p and R^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

A suitable displaceable group L is, for example, a halogeno, alkoxy, aryloxy or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methoxy, phenoxy, pentafluorophenoxy, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

A suitable value for the ligands L^1 and L^2 which are present on the boron atom of the aryl-boron reagent include, for example, a hydroxy, (1-4C)alkoxy or (1-6C)alkyl ligand, for example a hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, methyl, ethyl, propyl, isopropyl or butyl ligand. Alternatively the ligands L^1 and L^2 may be linked such that, together with the boron atom to which they are attached, they form a ring. For example, L^1 and L^2 together may define an oxy-(2-4C)alkylene-oxy group, for example an oxyethyleneoxy or oxytrimethyleneoxy group such that, together with the boron atom to which they are attached, they form a cyclic boronic acid ester group. Particularly suitable organoboron reagents include, for example, compounds wherein each of L^1 and L^2 is a hydroxy, a isopropoxy or an ethyl group.

A suitable catalyst for the reaction includes, for example, a metallic catalyst such as a palladium(0), palladium(II), nickel(0) or nickel(II) catalyst, for example tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, tetrakis(triphenylphosphine)nickel(0), nickel(II) chloride, nickel(II) bromide, bis(triphenylphosphine)nickel(II) chloride or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II). In addition, a free radical initiator may conveniently be added, for example an azo compound such as azo(bisisobutyronitrile). Conveniently, the reaction may be carried out in the presence of a suitable base such as an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium bicarbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, caesium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or, for example, an

alkali metal alkoxide, for example sodium *tert*-butoxide, or, for example, an alkali metal amide, for example sodium hexamethyldisilazane, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxan or 1,2-dimethoxyethane, an aromatic solvent such as benzene, toluene or xylene, or an alcohol such as methanol or ethanol, and the reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example 10 to 250°C, preferably in the range 40 to 120°C.

Aryl-boron reagents of the Formula III may be obtained by standard procedures of organic chemistry which are within the ordinary skill of an organic chemist, for example by the reaction of an aryl-metal reagent where the metal is, for example, lithium or the magnesium halide portion of a Grignard reagent, with an organoboron compound of the formula $L-B(L^1)(L^2)$ wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore. Preferably the compound of the formula $L-B(L^1)(L^2)$ is, for example, boric acid or a tri-(1-4C)alkyl borate such as tri-isopropyl borate.

In an alternative procedure, the aryl-boron reagent of the Formula III may be replaced with an organometallic compound of the formula aryl-M wherein M is a metal atom or a metallic group (that is a metal atom bearing suitable ligands). Suitable values for the metal atom include, for example, lithium and copper. Suitable values for the metallic group include, for example, groups which contain a tin, silicon, zirconium, aluminium, magnesium, mercury or zinc atom. Suitable ligands within such a metallic group include, for example, hydroxy groups, (1-6C)alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl groups, halogeno groups such as chloro, bromo and iodo groups, and (1-6C)alkoxy groups such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy groups. A particular organometallic compound of the formula aryl-M is, for example, an organotin compound such as a compound of the formula aryl-SnBu₃, an organosilicon compound such as a compound of the formula aryl-Si(Me)F₂, an organozirconium compound such as a compound of the formula aryl-ZrCl₃, an organoaluminium compound such as a compound of the formula aryl-AlEt₂, an organomagnesium compound such as a compound of the formula aryl-MgBr, an organomercury compound such as a compound of the formula aryl-HgBr, or an organozinc compound such as a compound of the formula aryl-ZnBr.

Protecting groups may in general be chosen from any of the groups described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the protection of the group in question and may be introduced by conventional methods. Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Specific examples of protecting groups are given below for the sake of convenience, in which "lower", as in, for example, lower alkyl, signifies that the group to which it is applied preferably has 1-4 carbon atoms. It will be understood that these examples are not exhaustive. Where specific examples of methods for the removal of protecting groups are given below these are similarly not exhaustive. The use of protecting groups and methods of deprotection not specifically mentioned are, of course, within the scope of the invention.

A carboxy protecting group may be the residue of an ester-forming aliphatic or arylaliphatic alcohol or of an ester-forming silanol (the said alcohol or silanol preferably containing 1-20 carbon atoms). Examples of carboxy protecting groups include straight or branched chain (1-12C)alkyl groups (for example isopropyl, and *tert*-butyl); lower alkoxy- lower alkyl groups (for example methoxymethyl, ethoxymethyl and isobutoxymethyl); lower acyloxy-lower alkyl groups, (for example acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl and pivaloyloxymethyl); lower alkoxycarbonyloxy-lower alkyl groups (for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and 1-ethoxycarbonyloxyethyl); aryl-lower alkyl groups (for example benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, benzhydryl and phthalidyl); tri(lower alkyl)silyl groups (for example trimethylsilyl and *tert*-butyldimethylsilyl); tri(lower alkyl)silyl-lower alkyl groups (for example trimethylsilylethyl); and (2-6C)alkenyl groups (for example allyl). Methods particularly appropriate for the removal of carboxyl protecting groups include for example acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed cleavage.

Examples of hydroxy protecting groups include lower alkyl groups (for example *tert*-butyl), lower alkenyl groups (for example allyl); lower alkanoyl groups (for example acetyl); lower alkoxycarbonyl groups (for example *tert*-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl groups (for example allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxycarbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and

57

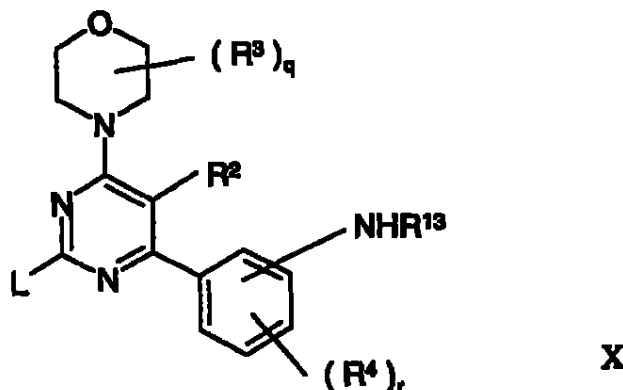
4-nitrobenzyloxycarbonyl); tri(lower alkyl)silyl (for example trimethylsilyl and *tert*-butyldimethylsilyl) and aryl-lower alkyl (for example benzyl) groups.

Examples of amino protecting groups include formyl, aryl-lower alkyl groups (for example benzyl and substituted benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl and 2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl); di-4-anisylmethyl and furylmethyl groups; lower alkoxy carbonyl (for example *tert*-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl (for example allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxy carbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl); trialkylsilyl (for example trimethylsilyl and *tert*-butyldimethylsilyl); alkylidene (for example methylidene) and benzylidene and substituted benzylidene groups.

Methods appropriate for removal of hydroxy and amino protecting groups include, for example, acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl, hydrogenation for groups such as benzyl and photolytically for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl.

The reader is referred to Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992, for general guidance on reaction conditions and reagents and to Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, also published by John Wiley & Son, for general guidance on protecting groups.

Pyrimidine starting materials of the Formula II may be obtained by conventional procedures such as those disclosed in the Examples that are set out hereinafter. For example, for the production of those compounds of the Formula II wherein X¹ is N(R¹³)CO, an amine of the Formula X



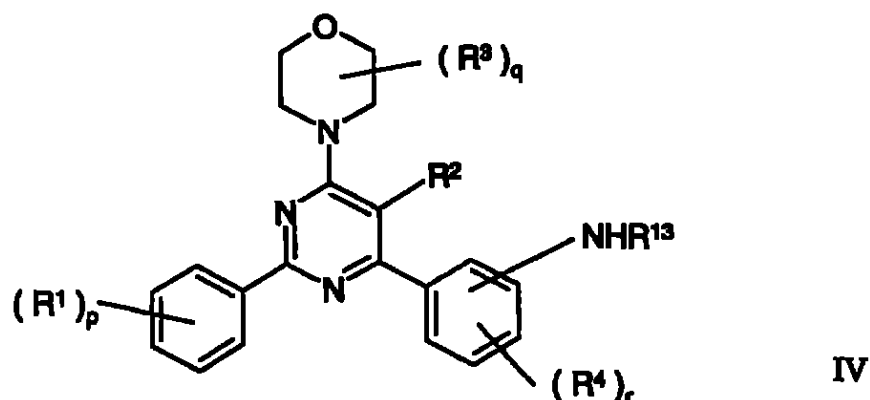
wherein L, R², q, R³, r, R⁴ and R¹³ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, may be acylated, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, with a carboxylic acid of the Formula V



V

or a reactive derivative thereof as defined hereinafter, wherein Q^1 has any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

- 5 (b) For the production of those compounds of the Formula I wherein X^1 is $\text{N}(\text{R}^{13})\text{CO}$, the acylation, conveniently in the presence of a suitable base, of an amine of the Formula IV



- 10 wherein p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 and R^{13} have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a carboxylic acid of the Formula V



V

or a reactive derivative thereof, wherein Q^1 has any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that

- 15 is present is removed by conventional means.

A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate,

- 20 calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or, for example, an alkali metal amide, for example sodium hexamethyldisilazane, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride.

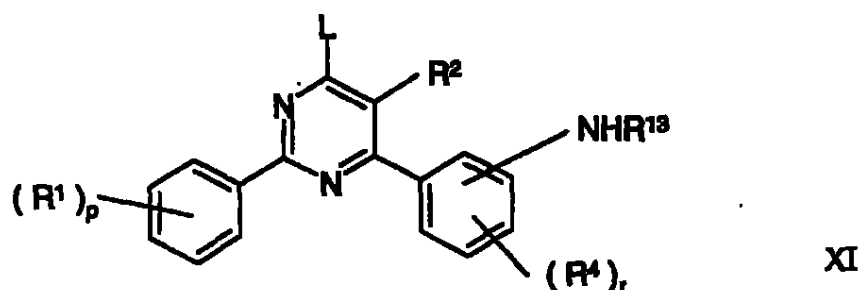
- A suitable reactive derivative of a carboxylic acid of the Formula V is, for example, an acyl halide, for example an acyl chloride formed by the reaction of the acid with an inorganic
25 acid chloride, for example thionyl chloride; a mixed anhydride, for example an anhydride formed by the reaction of the acid with a chloroformate such as isobutyl chloroformate; an

active ester, for example an ester formed by the reaction of the acid with a phenol such as pentafluorophenol, with an ester such as pentafluorophenyl trifluoroacetate or with an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, butanol or *N*-hydroxybenzotriazole; an acyl azide, for example an azide formed by the reaction of the acid with an azide such as diphenylphosphoryl azide; an acyl cyanide, for example a cyanide formed by the reaction of an acid with a cyanide such as diethylphosphoryl cyanide; or the product of the reaction of the acid with a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide or with a uronium compound such as 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V).

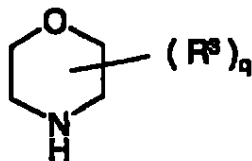
The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene. Conveniently, the reaction is conveniently carried out in the presence of a dipolar aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 120°C, preferably at or near ambient temperature.

Pyrimidine starting materials of the Formula IV may be obtained by conventional procedures such as those disclosed in the Examples that are set out hereinafter.

For example, a pyrimidine of the Formula XI



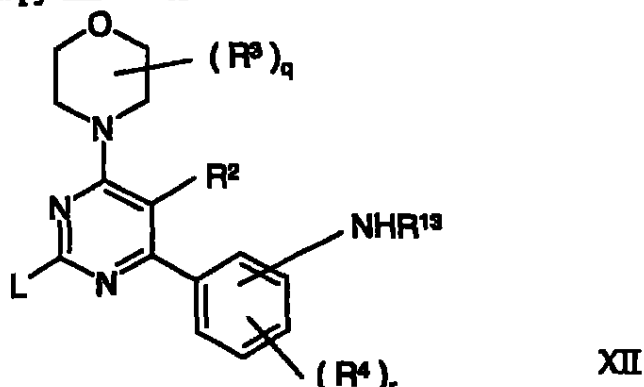
wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore and p, R¹, R², r, R⁴ and R¹³ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, may be reacted with a morpholine of the Formula VII



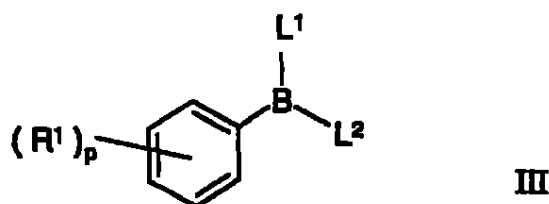
60

wherein q and R^3 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Alternatively, a pyrimidine of the Formula XII

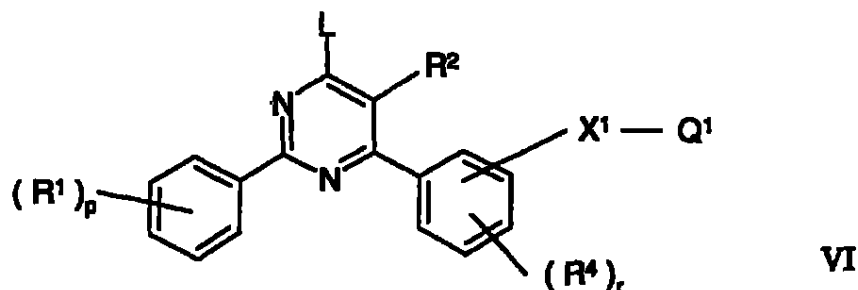


wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore and R^2 , q , R^3 , r , R^4 and R^{13} have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, may be reacted, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore, with an organoboron reagent of the Formula III

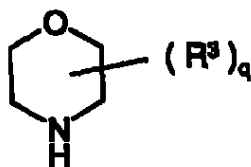


wherein each of L^1 and L^2 , which may be the same or different, is a suitable ligand as defined hereinbefore and p and R^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

15 (c) The reaction of a pyrimidine of the Formula VI



wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore and p, R¹, R², r, R⁴, X¹ and Q¹ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a morpholine of the Formula VII



VII

- 5 wherein q and R³ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

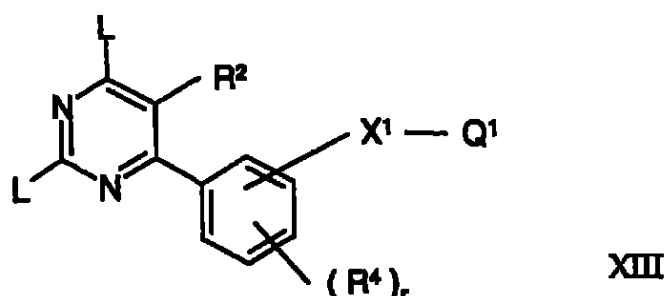
The reaction may conveniently be carried out in the presence of a suitable acid or in the presence of a suitable base. A suitable acid is, for example, an inorganic acid such as, for
10 example, hydrogen chloride or hydrogen bromide. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide,
15 or, for example, an alkali metal amide, for example sodium hexamethyldisilazane, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether
20 such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 250°C, preferably in the range 25 to 150°C.

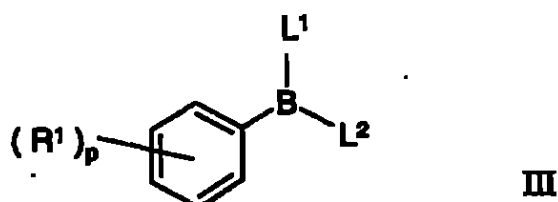
Typically, the pyrimidine of the Formula VI may be reacted with a morpholine of the
25 Formula VII in the presence of an aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide or *N,N*-dimethylacetamide, conveniently in the presence of a suitable base, for example potassium carbonate or sodium hexamethyldisilazane, and at a temperature in the range, for example, 0 to 200°C, preferably in the range, for example, 25 to 150°C.

Pyrimidine starting materials of the Formula VI may be obtained by conventional
30 procedures such as those disclosed in the Examples that are set out hereinafter.

For example, a pyrimidine of the Formula XIII



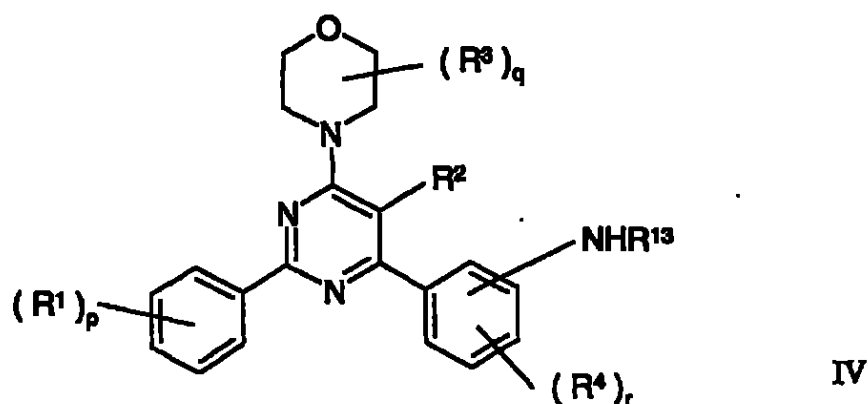
- 5 wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore and R², r, R⁴, X¹ and Q¹ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, may be reacted, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore, with an organoboron reagent of the Formula III



- 10 wherein each of L¹ and L², which may be the same or different, is a suitable ligand as defined hereinbefore and p and R¹ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

(d) For the production of those compounds of the Formula I wherein X¹ is

- 15 N(R¹³)CON(R¹³), the coupling, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, of phosgene, or a chemical equivalent thereof, with an amine of the Formula IV



and an amine of the Formula VIII



VIII

wherein p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 , R^{13} and Q^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

- 5 A suitable chemical equivalent of phosgene is, for example, a compound of the Formula IX

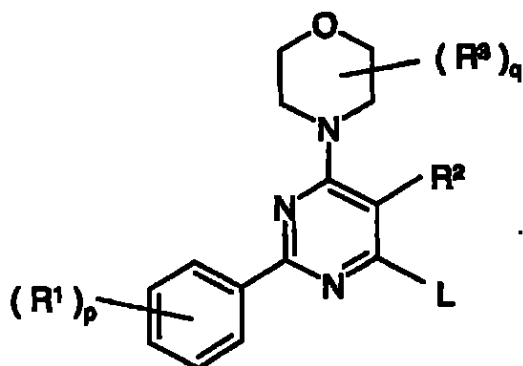


IX

- wherein L is a suitable displaceable group as defined hereinbefore. For example, a suitable displaceable group L is, for example, an alkoxy, aryloxy or sulphonyloxy group, for example a
10 methoxy, phenoxy, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group. Alternatively, a suitable chemical equivalent of phosgene is a carbonate derivative such as disuccinimido carbonate.

- The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore and at a temperature in the range, for example, 0 to 120°C,
15 preferably at or near ambient temperature.

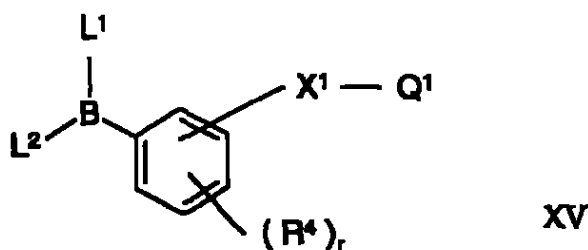
- (e) The reaction, conveniently in the presence of a suitable catalyst as defined hereinbefore, of a pyrimidine of the Formula XIV



XIV

20

wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore and p , R^1 , R^2 , q and R^3 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with an organoboron reagent of the Formula XV



wherein each of L^1 and L^2 , which may be the same or different, is a suitable ligand for the boron atom as defined hereinbefore and r , R^4 , X^1 and Q^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any

5 protecting group that is present is removed by conventional means.

Conveniently, the reaction may be carried out in the presence of a suitable base such as an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium bicarbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, caesium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or, for example, an alkali metal

10 alkoxide, for example sodium *tert*-butoxide, or, for example, an alkali metal amide, for example sodium hexamethyldisilazane, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an ether such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxan or 1,2-dimethoxyethane, an

15 aromatic solvent such as benzene, toluene or xylene, or an alcohol such as methanol or ethanol, and the reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example 10 to 250°C, preferably in the range 40 to 150°C.

Aryl-boron reagents of the Formula XV may be obtained by standard procedures of organic chemistry which are within the ordinary skill of an organic chemist, for example by the

20 reaction of an aryl-metal reagent where the metal is, for example, lithium or the magnesium halide portion of a Grignard reagent, with an organoboron compound of the formula $L-B(L^1)(L^2)$ wherein L is a displaceable group as defined hereinbefore. Preferably the compound of the formula $L-B(L^1)(L^2)$ is, for example, boric acid or a tri-(1-4C)alkyl borate such as tri-isopropyl borate.

25 In an alternative procedure, the aryl-boron reagent of the Formula XV may be replaced with an organometallic compound of the formula aryl-M wherein M is a metal atom or a metallic group (that is a metal atom bearing suitable ligands). Suitable values for the metal atom include, for example, lithium and copper. Suitable values for the metallic group include, for example, groups which contain a tin, silicon, zirconium, aluminium, magnesium, mercury

or zinc atom. Suitable ligands within such a metallic group include, for example, hydroxy groups, (1-6C)alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl groups, halogeno groups such as chloro, bromo and iodo groups, and (1-6C)alkoxy groups such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy groups. A particular organometallic compound of the formula aryl-M is, for example, an organotin compound such as a compound of the formula aryl-SnBu₃, an organosilicon compound such as a compound of the formula aryl-Si(Me)F₂, an organozirconium compound such as a compound of the formula aryl-ZrCl₃, an organoaluminium compound such as a compound of the formula aryl-AlEt₂, an organomagnesium compound such as a compound of the formula aryl-MgBr, an organomercury compound such as a compound of the formula aryl-HgBr, or an organozinc compound such as a compound of the formula aryl-ZnBr.

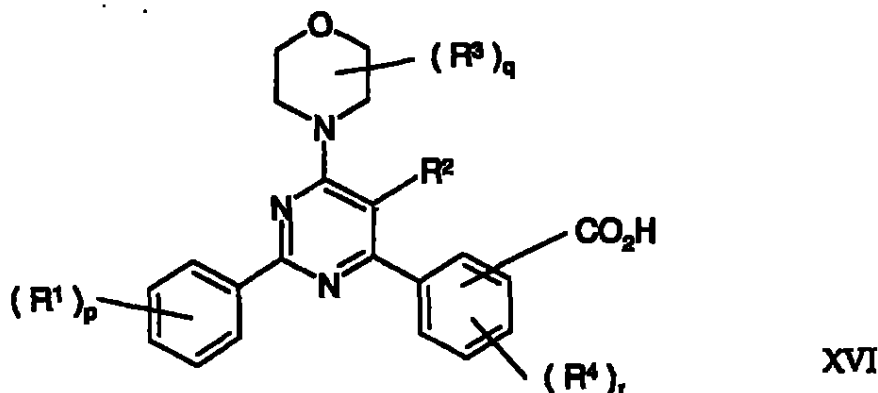
Pyrimidine starting materials of the Formula XIV may be obtained by conventional procedures such as those disclosed in the Examples that are set out hereinafter.

(f) For the production of those compounds of the Formula I wherein X¹ is CON(R¹³), the acylation, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, of an amine of the Formula VIII



VIII

wherein R¹³ and Q¹ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a carboxylic acid, or a reactive derivative thereof as defined hereinbefore, of the Formula XVI

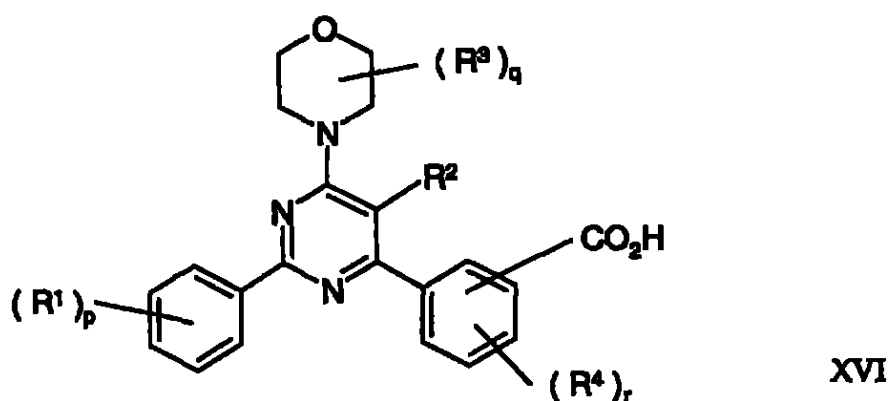


wherein p, R¹, R², q, R³, r and R⁴ have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene. Conveniently, the reaction is conveniently carried out in the presence of a dipolar aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 120°C, preferably at or near ambient temperature.

Pyrimidine starting materials of the Formula XVI may be obtained by conventional procedures that are analogous to those disclosed in the Examples that are set out hereinafter.

(g) For the production of those compounds of the Formula I wherein X^1 is CO and Q^1 is a *N*-linked heterocyclyl group, the acylation, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, of a *N*-containing heterocyclic compound wherein any functional group is protected if necessary, with a carboxylic acid, or a reactive derivative thereof as defined hereinbefore, of the Formula XVI



wherein p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r and R^4 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene. Conveniently, the reaction is conveniently carried out in the presence of a dipolar aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or

dimethylsulphoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 120°C, preferably at or near ambient temperature.

The pyrimidine derivative of the Formula I may be obtained from the process variants described hereinbefore in the form of the free base or alternatively it may be obtained in the form of a salt with the acid of the formula H-L wherein L has the meaning defined hereinbefore. When it is desired to obtain the free base from the salt, the salt may be treated with a suitable base, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide.

When a pharmaceutically-acceptable salt of a pyrimidine derivative of the Formula I is required, for example an acid-addition salt, it may be obtained by, for example, reaction of said pyrimidine derivative with a suitable acid using a conventional procedure.

When a pharmaceutically-acceptable pro-drug of a pyrimidine derivative of the Formula I is required, it may be obtained using a conventional procedure. For example, an *in vivo* cleavable ester of a pyrimidine derivative of the Formula I may be obtained by, for example, reaction of a compound of the Formula I containing a carboxy group with a pharmaceutically-acceptable alcohol or by reaction of a compound of the Formula I containing a hydroxy group with a pharmaceutically-acceptable carboxylic acid. For example, an *in vivo* cleavable amide of a pyrimidine derivative of the Formula I may be obtained by, for example, reaction of a compound of the Formula I containing a carboxy group with a pharmaceutically-acceptable amine or by reaction of a compound of the Formula I containing an amino group with a pharmaceutically-acceptable carboxylic acid.

Many of the intermediates defined herein are novel and these are provided as a further feature of the invention. For example, many compounds of the Formulae II, IV, VI, XIV and XVI are novel compounds.

Biological Assays

The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as PI3 kinase inhibitors, as inhibitors *in vitro* of the activation of PI3 kinase signalling pathways, as inhibitors *in vitro* of the proliferation of MDA-MB-468 human breast

adenocarcinoma cells, and as inhibitors *in vivo* of the growth in nude mice of xenografts of MDA-MB-468 carcinoma tissue.

(a) *In Vitro* Enzyme Assay

The assay used AlphaScreen technology (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) to determine the ability of test compounds to inhibit phosphorylation by recombinant Type I PI3K enzymes of the lipid PI(4,5)P₂.

DNA fragments encoding human PI3K catalytic and regulatory subunits were isolated from cDNA libraries using standard molecular biology and PCR cloning techniques. The selected DNA fragments were used to generate baculovirus expression vectors. In particular, full length DNA of each of the p110 α , p110 β and p110 δ Type Ia human PI3K p110 isoforms (EMBL Accession Nos. HSU79143, S67334, Y10055 for p110 α , p110 β and p110 δ respectively) were sub-cloned into a pDEST10 vector (Invitrogen Limited, Fountain drive, Paisley, UK). The vector is a Gateway-adapted version of Fastbac1 containing a 6-His epitope tag. A truncated form of Type Ib human PI3K p110 γ isoform corresponding to amino acid residues 144-1102 (EMBL Accession No. X8336A) and the full length human p85 α regulatory subunit (EMBL Accession No. HSP13KIN) were also sub-cloned into pFastBac1 vector containing a 6-His epitope tag. The Type Ia p110 constructs were co-expressed with the p85 α regulatory subunit. Following expression in the baculovirus system using standard baculovirus expression techniques, expressed proteins were purified using the His epitope tag using standard purification techniques.

DNA corresponding to amino acids 263 to 380 of human Grp1 PH domain was isolated from a cDNA library using standard molecular biology and PCR cloning techniques. The resultant DNA fragment was sub-cloned into a pGEX 4T1 *E. coli* expression vector containing a GST epitope tag (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, UK) as described by Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). The GST-tagged Grp1 PH domain was expressed and purified using standard techniques.

Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and diluted into water as required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (2 μ l) of each compound dilution were placed into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, UK Catalogue No. 784075). A mixture of each selected recombinant purified PI3K enzyme (15 ng), DiC8-PI(4,5)P₂ substrate (40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA,

Catalogue No. 901), adenosine triphosphate (ATP; 4 μ M) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM, 10 μ l), 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulphonate (CHAPS; 0.04%), dithiothreitol (DTT; 2 mM) and magnesium chloride (10 mM)] was agitated at ambient temperature for 20 minutes.

5 Control wells that produced a minimum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 5% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a maximum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding wortmannin (6 μ M; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeaston, Nottingham, UK, Catalogue No. 681675) instead of test compound. These assay solutions were also agitated for
10 20 minutes at ambient temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10 μ l of a mixture of EDTA (100 mM), bovine serum albumin (BSA, 0.045 %) and Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM).

Biotinylated-DiC8-PI(3,4,5)P3 (50 nM; Cell Signals Inc., Catalogue No. 107), recombinant purified GST-Grp1 PH protein (2.5 nM) and AlphaScreen Anti-GST donor and
15 acceptor beads (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, UK, Catalogue No. 6760603M) were added and the assay plates were left for about 5 to 20 hours at ambient temperature in the dark. The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard AlphaQuest instrument.

PI(3,4,5)P3 is formed *in situ* as a result of PI3K mediated phosphorylation of
20 PI(4,5)P2. The GST-Grp1 PH domain protein that is associated with AlphaScreen Anti-GST donor beads forms a complex with the biotinylated PI(3,4,5)P3 that is associated with Alphascreen Streptavidin acceptor beads. The enzymatically-produced PI(3,4,5)P3 competes with biotinylated PI(3,4,5)P3 for binding to the PH domain protein. Upon laser light excitation at 680 nm, the donor bead : acceptor bead complex produces a signal that can be measured:
25 Accordingly, PI3K enzyme activity to form PI(3,4,5)P3 and subsequent competition with biotinylated PI(3,4,5)P3 results in a reduced signal. In the presence of a PI3K enzyme inhibitor, signal strength is recovered.

PI3K enzyme inhibition for a given test compound was expressed as an IC₅₀ value.

(b) In Vitro phospho-Ser473 Akt assay

30 This assay determines the ability of test compounds to inhibit phosphorylation of Serine 473 in Akt as assessed using Acumen Explorer technology (Acumen Bioscience

70

Limited), a plate reader that can be used to rapidly quantitate features of images generated by laser-scanning.

A MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cell line (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catalogue No. HTB-132) was routinely maintained at 37°C with 5% CO₂ up to a confluency of 70–90% in Dulbecco's modified Eagle's growth medium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029) containing 10% heat-inactivated foetal calf serum (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392) and 1% L-glutamine (Gibco, Catalogue No. 25030-024).

For the assay, the cells were detached from the culture flask using 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; Catalogue No. AT104) using standard tissue culture methods and resuspended in media to give 1.7×10^5 cells per ml. Aliquots (90 µl) were seeded into each of the inner 60 wells of a black Packard 96 well plate (PerkinElmer, Boston, MA, USA; Catalogue No. 6005182) to give a density of ~15000 cells per well. Aliquots (90 µl) of culture media were placed in the outer wells to prevent edge effects. The cells were incubated overnight at 37°C with 5% CO₂ to allow them to adhere.

On day 2, the cells were treated with test compounds and incubated for 2 hours at 37°C with 5% CO₂. Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and serially diluted as required with growth media to give a range of concentrations that were 10-fold the required final test concentrations. Aliquots (10 µl) of each compound dilution were placed in a well (in triplicate) to give the final required concentrations. As a minimum response control, each plate contained wells having a final concentration of 100 µM LY294002 (Calbiochem, Beeston, UK, Catalogue No. 440202). As a maximum response control, wells contained 1% DMSO instead of test compound. Following incubation, the contents of the plates were fixed by treatment with a 1.6% aqueous formaldehyde solution (Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F1635) at ambient temperature for 1 hour.

All subsequent aspiration and wash steps were carried out using a Tecan 96 well plate washer (aspiration speed 10 mm/sec). The fixing solution was removed and the contents of the plates were washed with phosphate-buffered saline (PBS; 50 µl; Gibco, Catalogue No. 10010015). The contents of the plates were treated for 10 minutes at ambient temperature with an aliquot (50 µl) of a cell permeabilisation buffer consisting of a mixture of PBS and 0.5% Tween-20. The 'permeabilisation' buffer was removed and non-specific binding sites were blocked by treatment for 1 hour at ambient temperature of an aliquot (50 µl) of a

blocking buffer consisting of 5% dried skimmed milk ['Marvel' (registered trade mark); Premier Beverages, Stafford, GB] in a mixture of PBS and 0.05% Tween-20. The 'blocking' buffer was removed and the cells were incubated for 1 hour at ambient temperature with rabbit anti phospho-Akt (Ser473) antibody solution (50 µl per well; Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., Catalogue No 9277) that had been diluted 1:500 in 'blocking' buffer. Cells were washed three times in a mixture of PBS and 0.05% Tween-20. Subsequently, cells were incubated for 1 hour at ambient temperature with Alexafluor488 labelled goat anti-rabbit IgG (50 µl per well; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, UK, Catalogue No. A11008) that had been diluted 1:500 in 'blocking' buffer. Cells were washed 3 times with a mixture of PBS and 0.05% Tween-20. An aliquot of PBS (50 µl) was added to each well and the plates were sealed with black plate sealers and the fluorescence signal was detected and analysed.

Fluorescence dose response data obtained with each compound were analysed and the degree of inhibition of Serine 473 in Akt was expressed as an IC₅₀ value.

(c) In Vitro MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma Proliferation Assay

This assay determines the ability of test compounds to inhibit cell proliferation as assessed using Cellomics Arrayscan technology. A MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cell line (LGC Promochem, Catalogue No. HTB-132) was routinely maintained as described in Biological Assay (b) hereinbefore.

For the proliferation assay, the cells were detached from the culture flask using Accutase and seeded into the inner 60 wells of a black Packard 96 well plate at a density of 8000 cells per well in 100 µl of complete growth media. The outer wells contained 100 µl of sterile PBS. The cells were incubated overnight at 37°C with 5% CO₂ to allow them to adhere.

On day 2, the cells were treated with test compounds and incubated for 48 hours at 37°C with 5% CO₂. Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and serially diluted as required with growth media to give a range of test concentrations. Aliquots (50 µl) of each compound dilution were placed in a well and the cells were incubated for 2 days at 37°C with 5% CO₂. Each plate contained control wells without test compound.

On day 4, BrdU labelling reagent (Sigma, Catalogue No. B9285) at a final dilution of 1:1000 was added and the cells were incubated for 2 hours at 37°C. The medium was removed and the cells in each well were fixed by treatment with 100 µl of a mixture of ethanol and glacial acetic acid (90% ethanol, 5% glacial acetic acid and 5% water) for 30 minutes at ambient temperature. The cells in each well were washed twice with PBS (100 µl).

Aqueous hydrochloric acid (2M, 100 µl) was added to each well. After 20 minutes at ambient temperature, the cells were washed twice with PBS. Hydrogen peroxide (3%, 50 µl; Sigma, Catalogue No. H1009) was added to each well. After 10 minutes at ambient temperature, the wells were washed again with PBS.

5 BrdU incorporation was detected by incubation for 1 hour at ambient temperature with mouse anti-BrdU antibody (50 µl; Caltag, Burlingame, CA, US; Catalogue No. MD5200) that was diluted 1:40 in PBS containing 1% BSA and 0.05% Tween-20. Unbound antibody was removed with two washes of PBS. For visualisation of incorporated BrdU, the cells were treated for 1 hour at ambient temperature with PBS (50 µl) and 0.05% Tween-20 buffer
10 containing a 1:1000 dilution of Alexa fluor 488-labelled goat anti-mouse IgG. For visualisation of the cell nucleus, a 1:1000 dilution of Hoechst stain (Molecular Probes, Catalogue No. H3570) was added. Each plate was washed in turn with PBS. Subsequently, PBS (100 µl) was added to each well and the plates were analysed using a Cellomics array scan to assess total cell number and number of BrdU positive cells.

15 Fluorescence dose response data obtained with each compound were analysed and the degree of inhibition of MDA-MB-468 cell growth was expressed as an IC₅₀ value.

(d) In Vivo MDA-MB-468 Xenograft Growth Assay

This test measures the ability of compounds to inhibit the growth of MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cells grown as a tumour in athymic nude mice (Alderley Park
20 nu/nu strain). A total of about 5×10^6 MDA-MB-468 cells in matrigel (Beckton Dickinson Catalogue No. 40234) are injected subcutaneously into the left flank of each test mouse and the resultant tumours are allowed to grow for about 14 days. Tumour size is measured twice weekly using callipers and a theoretical volume is calculated. Animals are selected to provide control and treatment groups of approximately equal average tumour volume. Test
25 compounds are prepared as a ball-milled suspension in 1% polysorbate vehicle and dosed orally once daily for a period of about 28 days. The effect on tumour growth is assessed.

Although the pharmacological properties of the compounds of the Formula I vary with structural change as expected, in general activity possessed by compounds of the Formula I, may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests

30 (a), (b), (c) and (d) :-

Test (a):- IC₅₀ versus p110α Type Ia human PI3K in the range, for example, 0.01 - 10 µM;

Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 0.01 - 20 μM ;

Test (c):- IC_{50} in the range, for example, 0.01 - 20 μM ;

Test (d):- activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day.

For example, the pyrimidine compound disclosed within Example 1 possesses activity
5 in Test (a) with an IC_{50} versus p110 α Type Ia human PI3K of approximately 0.1 μM , in
Test (b) with an IC_{50} of approximately 5 μM , and in Test (c) with an IC_{50} of approximately
8 μM ; the pyrimidine compound disclosed within Example 6 possesses activity in Test (a) with
an IC_{50} of approximately 0.1 μM , and in Test (b) with an IC_{50} of approximately 0.3 μM ;
the pyrimidine compound disclosed within Example 10 possesses activity in Test (a) with an
10 IC_{50} of approximately 0.3 μM , and in Test (b) with an IC_{50} of approximately 0.5 μM ; and the
pyrimidine compound disclosed within Example 16(27) possesses activity in Test (a) with an
 IC_{50} of approximately 0.1 μM , and in Test (b) with an IC_{50} of approximately 0.7 μM .

No untoward toxicological effects are expected when a compound of Formula I, or a
pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore is administered at the dosage
15 ranges defined hereinafter.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
composition which comprises a pyrimidine derivative of the Formula I, or a
pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in
association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

20 The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example
as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible
powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels,
or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a
finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a
25 finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or
oily solution for intravenous, subcutaneous, intraperitoneal or intramuscular dosing or as a
suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using
conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended
30 for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or
preservative agents.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to
produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the,

particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 1 mg to 1 g of active agent (more suitably from 1 to 250 mg, for example from 1 to 100 mg) compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a compound of the Formula I will naturally vary according to the nature and severity of the disease state, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

10 In using a compound of the Formula I for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 1 mg/kg to 100 mg/kg body weight is received, given if required in divided doses. In general, lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 1 mg/kg to 25 mg/kg body weight will
15 generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, 1 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Oral administration is however preferred, particularly in tablet form. Typically, unit dosage forms will contain about 10 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

As stated above, it is known that PI3K enzymes contribute to tumourigenesis by one or
20 more of the effects of mediating proliferation of cancer and other cells, mediating angiogenic events and mediating the motility, migration and invasiveness of cancer cells. We have found that the pyrimidine derivatives of the present invention possess potent anti-tumour activity, which it is believed is obtained by way of inhibition of one or more of the Class I PI3K enzymes (such as the Class Ia PI3K enzymes and/or the Class Ib PI3K enzyme) that are
25 involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and survival of tumour cells and the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells.

Accordingly, the derivatives of the present invention are of value as anti-tumour agents, in particular as selective inhibitors of the proliferation, survival, motility, dissemination and invasiveness of mammalian cancer cells leading to inhibition of tumour growth and survival
30 and to inhibition of metastatic tumour growth. Particularly, the pyrimidine derivatives of the present invention are of value as anti-proliferative and anti-invasive agents in the containment and/or treatment of solid tumour disease. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to

inhibition of one or more of the multiple PI3K enzymes such as the Class Ia PI3K enzymes and the Class Ib PI3K enzyme that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and survival of tumour cells and the migratory ability and invasiveness of metastasising tumour cells. Further, the compounds of the present invention are expected to be
5 useful in the prevention or treatment of those tumours which are mediated alone or in part by inhibition of PI3K enzymes such as the Class Ia PI3K enzymes and the Class Ib PI3K enzyme, *i.e.* the compounds may be used to produce a PI3K enzyme inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.

As stated hereinbefore, inhibitors of PI3K enzymes should be of therapeutic value for
10 treatment of, for example, cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate, and of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias [including acute lymphocytic leukaemia (ALL) and chronic myelogenous leukaemia (CML)], multiple
15 myeloma and lymphomas.

According to a further aspect of the invention there is provided a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention, there is provided a pyrimidine derivative
20 of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or
25 pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use in a warm-blooded animal such as man as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded
30 animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or

pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in a warm-blooded animal such as man as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-proliferative 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 pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-invasive effect by the containment and/or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, solvate or pro-drug, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of PI3K enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI3K enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of PI3K enzymes
5 (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI3K enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of PI3K
10 enzymes (such as the Class Ia enzymes and/or the Class Ib PI3K enzyme) that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation, survival, invasiveness and migratory ability of tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

15 According to a further aspect of the invention there is provided a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use in providing a PI3K enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI3K enzyme or Class Ib PI3K enzyme inhibitory effect).

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use
20 of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a PI3K enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI3K enzyme or Class Ib PI3K enzyme inhibitory effect).

According to a further aspect of the invention there is also provided a method for
25 providing a PI3K enzyme inhibitory effect (such as a Class Ia PI3K enzyme or Class Ib PI3K enzyme inhibitory effect) which comprises administering an effective amount of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

As stated hereinbefore, certain compounds of the present invention, possess
30 substantially better potency against Class Ia PI3K enzymes than against the Class Ib PI3K enzyme or against EGF receptor tyrosine kinase, VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase enzymes. Such compounds possess sufficient potency against Class Ia PI3K enzymes that they may be used in an amount sufficient to inhibit Class Ia PI3K

enzymes whilst demonstrating little activity against the Class Ib PI3K enzyme or against EGF receptor tyrosine kinase, VEGF receptor tyrosine kinase or Src non-receptor tyrosine kinase enzymes. Such compounds are likely to be useful for the selective inhibition of Class Ia PI3K enzymes and are likely to be useful for the effective treatment of, for example

5 Class Ia PI3K enzyme driven tumours.

According to this aspect of the invention there is provided a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use in providing a selective Class Ia PI3K enzyme inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use

10 of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a selective Class Ia PI3K enzyme inhibitory effect.

According to a further aspect of the invention there is also provided a method for providing a selective Class Ia PI3K enzyme inhibitory effect which comprises administering an

15 effective amount of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

By "a selective Class Ia PI3K enzyme inhibitory effect" is meant that the pyrimidine derivatives of the Formula I are more potent against Class Ia PI3K enzymes than against other kinase enzymes. In particular, some of the compounds according to the invention are more

20 potent against Class Ia PI3K enzymes than against other kinases such as receptor or non-receptor tyrosine kinases or serine/threonine kinases. For example a selective Class Ia PI3K enzyme inhibitor according to the invention is at least 5 times more potent, preferably at least 10 times more potent, more preferably at least 100 times more potent, against Class Ia PI3K enzymes than against other kinases.

According to a further feature of the invention there is provided a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug, as defined hereinbefore for use in the treatment of cancer of the breast, colorectum, lung (including small

25 cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a

30 pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use in the treatment of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary,

pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for treating cancer of the breast, colorectum, lung (including small cell lung cancer, non-small cell lung cancer and bronchioalveolar cancer) and prostate in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for treating cancer of the bile duct, bone, bladder, head and neck, kidney, liver, gastrointestinal tissue, oesophagus, ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

As stated hereinbefore, the *in vivo* effects of a compound of the Formula I may be exerted in part by one or more metabolites that are formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I.

The anti-cancer treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the pyrimidine derivative of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents :-

- (i) other antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);
- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;
- (iii) anti-invasion agents (for example c-Src kinase family inhibitors like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline (AZD0530; International Patent Application WO 01/94341) and *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 6658-6661), and metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);
- (iv) inhibitors of growth factor function: for example such inhibitors include growth factor antibodies and growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]); such inhibitors also include, for example, tyrosine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033) and erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib), inhibitors of the hepatocyte

growth factor family, inhibitors of the platelet-derived growth factor family such as imatinib, inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors, for example sorafenib (BAY 43-9006)) and inhibitors of cell signalling through MEK, AKT and/or PI3K kinases;

- 5 (v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, [for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab (Avastin™) and VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors such as 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (ZD6474; Example 2 within WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-
- 10 7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 within WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) and SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin)];
- (vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in
- 15 International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;
- (vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;
- (viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes
- 20 such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and
- (ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to
- 25 increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.
- 30 Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore and

the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a pyrimidine derivative of the formula I as defined hereinbefore and an additional anti-tumour agent as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

5 Although the compounds of the Formula I are primarily of value as therapeutic agents for use in warm-blooded animals (including man), they are also useful whenever it is required to inhibit the effects of PI3K enzymes. Thus, they are useful as pharmacological standards for use in the development of new biological tests and in the search for new pharmacological agents.

10 The invention will now be illustrated in the following Examples in which, generally :

(i) operations were carried out at ambient temperature, *i.e.* in the range 17 to 25°C and under an atmosphere of an inert gas such as nitrogen or argon unless otherwise stated;

(ii) reactions conducted under microwave radiation were performed using a Smith Synthesiser (300 KWatts) on either the normal or high setting, which instrument makes
15 use of a temperature probe to adjust the microwave power output automatically in order to maintain the required temperature;

(iii) in general, the course of reactions was followed by thin layer chromatography, (TLC) and/or analytical high pressure liquid chromatography (HPLC); the reaction times that are given are not necessarily the minimum attainable;

20 (iv) when necessary, organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate, work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration, evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo*;

(v) yields, where present, are not necessarily the maximum attainable, and, when necessary, reactions were repeated if a larger amount of the reaction product was required;

25 (vi) in general, the structures of the end-products of the Formula I were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and/or mass spectral techniques; electrospray mass spectral data were obtained using a Waters ZMD or Waters ZQ LC/mass spectrometer acquiring both positive and negative ion data, generally, only ions relating to the parent structure are reported; proton NMR chemical shift values were measured on the delta scale
30 using a Bruker Spectrospin DPX300 spectrometer operating at a field strength of 300 MHz; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad;

(vii) unless stated otherwise compounds containing an asymmetric carbon and/or sulphur atom were not resolved;

(viii) intermediates were not necessarily fully purified but their structures and purity were assessed by TLC, analytical HPLC, infra-red (IR) and/or NMR analysis;

5 (ix) unless otherwise stated, column chromatography (by the flash procedure) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385);

(x) preparative HPLC was performed on C18 reversed-phase silica, for example on a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter,
10 100 mm length) using decreasingly polar mixtures as eluent, for example decreasingly polar mixtures of water (containing 1% acetic acid or 1% aqueous ammonium hydroxide (d=0.88) and acetonitrile;

(xi) the following analytical HPLC methods were used; in general, reversed-phase silica was used with a flow rate of about 1ml per minute and detection was by Electrospray
15 Mass Spectrometry and by UV absorbance at a wavelength of 254 nm; for each method Solvent A: was water and Solvent B was acetonitrile; the following columns and solvent mixtures were used :-

Method A1 : Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å column (4 microns silica, 2.1 mm diameter, 50 mm length) using a Solvent C comprising 0.1% aqueous ammonium hydroxide
20 (d=0.88) in deionised water and a solvent gradient over 4 minutes from a 90:5:5 mixture of Solvents A, B and C respectively to a 95:5 mixture of Solvents B and C;

Method A2 : Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å column (4 microns silica, 2.1 mm diameter, 50 mm length) using a Solvent C comprising 0.1% aqueous ammonium hydroxide (d=0.88) in deionised water and a solvent gradient over 4 minutes from a 95:5 mixture of
25 Solvents B and C respectively to a 58:37:5 mixture of Solvents A, B and C respectively;

Method A3 : Waters 'Xterra' reversed-phase column (5 microns silica, 2 mm diameter, 50 mm length) using a Solvent C comprising a 10 mM aqueous ammonium bicarbonate solution (adjusted to pH10 by the addition of ammonia) and a solvent gradient over 4 minutes from a 1:99 mixture of Solvents B and C to 100% Solvent B;

30 Method B1 : Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å column (4 microns silica, 2.1 mm diameter, 50 mm length) using a Solvent C comprising a 1:1 mixture of water and acetonitrile (the mixture containing 1% formic acid) and a solvent gradient over 4 minutes from a 90:5:5 mixture of Solvents A, B and C respectively to a 95:5 mixture of Solvents B and C;

Method B2 : Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å column (4 microns silica, 2.1 mm diameter, 50 mm length) using a Solvent C comprising a 1:1 mixture of water and acetonitrile (the mixture containing 1% formic acid) and a solvent gradient over 4 minutes from a 95:5 mixture of Solvents A and C to a 58:37:5 mixture of Solvents A, B and C respectively;

5 **Method B3** : Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å column (4 microns silica, 2.1 mm diameter, 50 mm length) using a Solvent C comprising a 1:1 mixture of water and acetonitrile (the mixture containing 1% formic acid) and a solvent gradient over 4 minutes from a 35:60:5 mixture of Solvents A, B and C respectively to a 95:5 mixture of Solvents B and C;

(xii) where certain compounds were obtained as an acid-addition salt, for example a
10 mono-hydrochloride salt or a di-hydrochloride salt, the stoichiometry of the salt was based on the number and nature of the basic groups in the compound, the exact stoichiometry of the salt was generally not determined, for example by means of elemental analysis data;

(xiii) the following abbreviations have been used:-

15	DMSO	dimethylsulphoxide
	DMA	<u>N,N</u> -dimethylacetamide
	DMF	<u>N,N</u> -dimethylformamide
	THF	tetrahydrofuran

Example 1**2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperidin-4-ylcarbonylamino)phenylpyrimidine**

Diisopropylethylamine (0.031 ml) was added to a stirred mixture of
5 *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (0.03 g), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V) (0.049 g) and DMA (2 ml) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes under an atmosphere of nitrogen. The resultant mixture was added to 4-(3-aminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.043 g) and the mixture was stirred at ambient temperature for
10 2 hours. The DMA was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar solvent gradient from 0% to 5% methanol in methylene chloride as eluent. A mixture of the material so obtained and trifluoroacetic acid (2 ml) was stirred at ambient temperature for 20 minutes. The mixture was evaporated. Acetonitrile was added and the mixture was re-evaporated. The residue was purified by HPLC using a Waters
15 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of water [containing 1% aqueous ammonium hydroxide ($d=0.88$)] and acetonitrile as eluent. The material so obtained was purified further by column chromatography on reversed-phase silica using an 'Isolute SCX-3' column (1 g; International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK) by initially washing the
20 column with methanol followed by elution with a 7M methanolic ammonia solution. There was thus obtained the title compound as a solid (0.012 g); NMR Spectrum: (DMSO_d6 & CD₃CO₂D) 1.95-2.06 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.78 (d, 8H), 4.58 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.33-8.43 (m, 3H); Mass Spectrum: M+H⁺ 474.

25 The 4-(3-aminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 2,4,6-trichloropyrimidine (3.66 g), 3-nitrophenylboronic acid (3.34 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.02 g), a saturated aqueous solution of sodium carbonate (6.36 g) and 1,2-dimethoxyethane (60 ml) was stirred and heated to 90°C for
30 30 minutes and to 85°C for 16 hours under an atmosphere of nitrogen. The resultant reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature. The precipitate was isolated by filtration and washed with methylene chloride (20 ml). There was thus obtained 2,6-dichloro-

4-(3-nitrophenyl)pyrimidine (1.1 g), which was used without further characterisation.

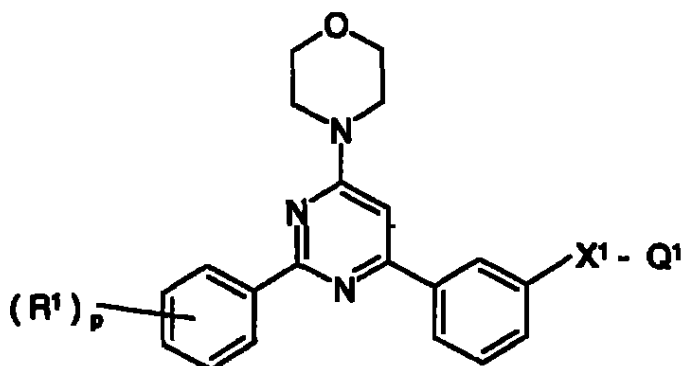
A mixture of 2,6-dichloro-4-(3-nitrophenyl)pyrimidine (1.1 g), morpholine (0.177 g) and DMA (5 ml) was stirred at ambient temperature for 2 hours. The solvent was evaporated and the residue was re-suspended in methylene chloride. The resultant solid was collected by
5 filtration and washed with a small amount of methylene chloride. There was thus obtained 2-chloro-6-morpholino-4-(3-nitrophenyl)pyrimidine (0.262 g) which was used without further purification. A sample (0.02 g) of the material was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar solvent gradient from 0% to 3% ethyl acetate in methylene chloride as eluent to give purified 2-chloro-6-morpholino-4-(3-nitrophenyl)pyrimidine as a
10 solid (0.014 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.74 (d, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.92 (t, 1H).

A mixture of 2-chloro-6-morpholino-4-(3-nitrophenyl)pyrimidine (0.242 g), 3-hydroxymethylphenylboronic acid (0.272 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.018 g), a saturated aqueous solution of sodium carbonate (0.68 g) and 1,2-dimethoxyethane
15 (5 ml) was stirred and heated to 120°C using microwave radiation for 10 minutes under an atmosphere of nitrogen in a sealed glass tube. The resultant reaction mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar gradient of 0% to 10% methanol in methylene chloride as eluent. There was thus obtained 2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(3-nitrophenyl)pyrimidine as a solid (0.142 g);
20 NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.71-3.94 (m, 8H), 4.62 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.86 (t, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.09 (t, 1H).

A mixture of a portion (0.12 g) of the material so obtained, stannous chloride dihydrate (0.275 g), ethyl acetate (3 ml) and ethanol (3 ml) was stirred and heated to 60°C for 2 hours. The reaction mixture was evaporated and the residue was treated with a mixture of methylene
25 chloride (20 ml) and a concentrated aqueous ammonium hydroxide solution (2 ml, d=0.88). The mixture was stirred for 5 minutes at ambient temperature. The resultant precipitate was removed by filtration and the filtrate was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar gradient of 0% to 10% methanol in methylene chloride as eluent. There was thus obtained 4-(3-aminophenyl)-
30 2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.102 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.77 (d, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.2-5.27 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

Example 2

Using analogous procedures to those described in Example 1, the appropriate 4-(3-aminophenyl)-6-morpholinopyrimidine was reacted with the appropriate carboxylic acid to give the compounds described in Table I. Unless otherwise stated, primary and secondary amino groups in the carboxylic acid were protected by a *N*-*tert*-butoxycarbonyl group which was removed by treatment with trifluoroacetic acid as described within Example 1. If no such primary or secondary amino group was present in the carboxylic acid, the procedure of treatment with trifluoroacetic acid that is described within Example 1 was omitted.

Table I

No. & Note	(R ¹) _p	X ¹ -Q ¹
[1]	3-hydroxymethyl	piperidin-3-ylcarbonylamino
[2]	3-hydroxymethyl	2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido
[3]	3-hydroxymethyl	2-piperidin-4-yloxyacetamido
[4]	3-hydroxymethyl	3-aminomethylbenzamido

Notes The products gave the characterising data shown below.

[1] *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid was used as a starting material.

The product gave the following characterising data :- **NMR Spectrum:** (DMSO-d₆) 1.42-1.74 (m, 3H), 1.91-2.0 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.71-2.8 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.41-7.5 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 2H), 8.34-

8.44 (m, 3H), 10.2 (s, 1H); **Mass Spectrum:** M+H⁺ 474.

[2] 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)acetic acid was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- **NMR Spectrum:** (DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.71-3.85 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.24-5.3 (m,

1H), 7.2 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.83-7.98 (m, 2H), 8.33-8.44 (m, 3H), 9.84 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 503.

[3] 2-[N-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]acetic acid was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- NMR Spectrum: (DMSO-d₆)

5 1.37-1.57 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 8H), 4.13 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.85-8.0 (m, 2H), 8.33-8.47 (m, 3H); Mass Spectrum: M+H⁺ 504.

[4] 3-[N-(*tert*-Butoxycarbonyl)aminomethyl]benzoic acid was used as a starting material.

The product gave the following characterising data :- NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.7-3.88 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.21-5.33 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.82-7.89 (m, 1H),

10 7.95-8.07 (m, 3H), 8.36-8.46 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 496.

Example 3

2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(4-piperidin-3-ylcarbonylamino)pyrimidine

15 Diisopropylethylamine (0.048 ml) was added to a stirred mixture of N-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid (0.038 g), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V) (0.066 g) and DMA (2 ml) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 40 minutes under an atmosphere of nitrogen. The resultant mixture was added to 4-(4-aminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-
20 6-morpholinopyrimidine (0.05 g) and the mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours. The DMA was evaporated and the residue was partitioned between methylene chloride and an aqueous ammonium hydroxide solution (d=0.88). The organic layer was evaporated. A mixture of the material so obtained, trifluoroacetic acid (0.5 ml) and methylene chloride (1.5 ml) was stirred at ambient temperature for 20 minutes. The reaction mixture was
25 evaporated and the residue was purified by HPLC using a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of water [containing 1% aqueous ammonium hydroxide (d=0.88)] and acetonitrile as eluent. The material so obtained was triturated under diethyl ether. The resultant solid was isolated by filtration, washed with diethyl ether and dried. There was thus
30 obtained the title compound as a solid (0.031 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.33 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 8H), 4.53

(s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.28 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 474.

The 4-(4-aminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine used as a starting material was prepared as follows :-

5 Diisopropylethylamine (6.3 g) was added to a stirred solution of 2,4,6-trichloropyrimidine (10 g) in methylene chloride (100 ml) that had been cooled to 0°C. Morpholine (4.3 g) was added slowly and the resultant reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was washed with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate and
10 evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar solvent gradient from mixtures of isohexane and methylene chloride. The more polar isomeric product was collected. There was thus obtained 2,4-dichloro-6-morpholinopyrimidine as a solid (7.8 g); NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.60-3.74 (m, 8H), 6.96 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 234.

15 A mixture of 3-hydroxymethylphenylboronic acid (4.5 g), 2,4-dichloro-6-morpholinopyrimidine (7 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.35 g), a saturated aqueous solution of sodium carbonate (12.7 g) and 1,4-dioxane (250 ml) was stirred and heated to 105°C for 4 hours under an atmosphere of nitrogen. The resultant reaction mixture was evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase
20 was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The material so obtained was triturated under methanol. The resultant solid was isolated, washed with methanol and dried. There was thus obtained 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (2.25 g); NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.58-3.81 (m, 8H), 4.57 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.27 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 306.

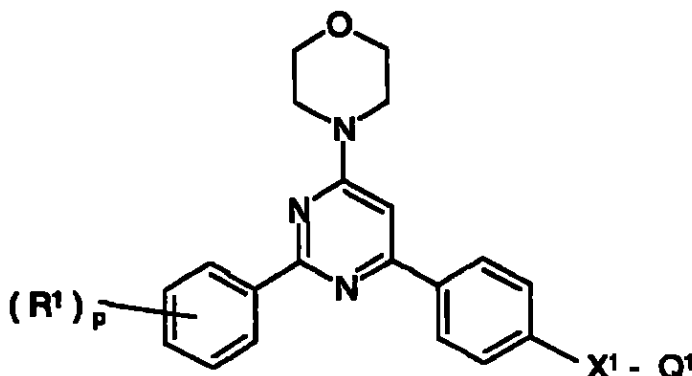
25 During a period of 1 hour, nitrogen gas was passed through a mixture of 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (5.13 g), 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (6.5 g) and 1,4-dioxane (175 ml). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.23 g) was added followed by a saturated aqueous
30 solution containing sodium carbonate (9.03 g). The resultant mixture was stirred and heated to 86°C for 18 hours under an atmosphere of nitrogen. The resultant reaction mixture was cooled to ambient temperature. The precipitated solid was isolated by filtration, washed in turn with

1,4-dioxane and distilled water and dried. There was thus obtained 4-(4-aminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (6.81 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.76 (s, 8H), 4.6 (d, 2H), 5.25 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.67 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.41 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 363.

Example 4

Using analogous procedures to those described in Example 3, the appropriate 4-(4-aminophenyl)-6-morpholinopyrimidine was reacted with the appropriate carboxylic acid to give the compounds described in Table II. Unless otherwise stated, primary and secondary amino groups in the carboxylic acid were protected by a *N*-*tert*-butoxycarbonyl group which was removed by treatment with trifluoroacetic acid as described within Example 3. If no such primary or secondary amino group was present in the carboxylic acid, the procedure of treatment with trifluoroacetic acid that is described within Example 3 was omitted.

Table II



No. & Note	(R ¹) _p	X ¹ -Q ¹
[1]	3-hydroxymethyl	isobutyrylamino
[2]	3-hydroxymethyl	(2 <i>S</i>)-2-hydroxycyclohex-1-ylcarbonylamino
[3]	3-hydroxymethyl	glycylamino
[4]	3-hydroxymethyl	(<i>N</i> -methylglycyl)amino
[5]	3-hydroxymethyl	(<i>N</i> -ethylglycyl)amino
[6]	3-hydroxymethyl	(<i>N</i> -methyl-L-valyl)amino
[7]	3-hydroxymethyl	(<i>N,N</i> -dimethylglycyl)amino
[8]	3-hydroxymethyl	(<i>N</i> -acetylglycyl)amino

[9]	3-hydroxymethyl	(<i>N</i> -acetylseryl)amino
[10]	3-hydroxymethyl	3-(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)propionamido
[11]	3-hydroxymethyl	piperidin-4-ylcarbonylamino
[12]	3-hydroxymethyl	1-methylpiperidin-4-ylcarbonylamino
[13]	3-hydroxymethyl	(1-methylprolyl)amino
[14]	3-hydroxymethyl	[(4 <i>R</i>)-4-hydroxy-L-prolyl]amino
[15]	3-hydroxymethyl	azetidin-2-ylcarbonylamino
[16]	3-hydroxymethyl	2-[(3 <i>S</i>)-piperidin-3-yl]acetamido
[17]	3-hydroxymethyl	2-piperidin-4-yloxyacetamido
[18]	3-hydroxymethyl	3-aminomethylbenzamido
[19]	3-hydroxymethyl	4-aminomethylbenzamido
[20]	3-hydroxymethyl	isonicotinoylamino
[21]	3-hydroxymethyl	pyrazin-2-ylcarbonylamino
[22]	3-hydroxymethyl	(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)carbonylamino
[23]	3-hydroxymethyl	(2 <i>S</i>)-3-pyrrolin-2-ylcarbonylamino
[24]	3-hydroxymethyl	3-pyridin-3-ylpropionamido
[25]	3-hydroxymethyl	2-(3,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)acetamido
[26]	3-hydroxymethyl	5-methylisoxazol-4-ylcarbonylamino
[27]	3-hydroxymethyl	1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-ylcarbonylamino
[28]	3-hydroxymethyl	2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)acetamido
[29]	3-hydroxymethyl	3-pyridazin-4-ylpropionamido

Notes The products gave the characterising data shown below.

[1] **NMR Spectrum:** (DMSO- d_6) 1.12 (d, 6H), 2.6-2.67 (m, 3H), 2.64-2.67 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 8H), 4.59 (d, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.31-8.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 433.

[2] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 490; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.24 minutes.

[3] **NMR Spectrum:** (DMSO- d_6) 3.72-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 420.

- [4] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 2.34 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 434.
- [5] Mass Spectrum: M+H⁺ 448; HPLC: method A3, Retention Time 2.84 minutes.
- 5 [6] Mass Spectrum: M+H⁺ 476; HPLC: method B1, Retention Time 1.1 minutes.
- [7] Mass Spectrum: M+H⁺ 448; HPLC: method B1, Retention Time 2.86 minutes.
- [8] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 462.
- 10 [9] Mass Spectrum: M+H⁺ 492; HPLC: method A3, Retention Time 2.44 minutes.
- [10] Mass Spectrum: M+H⁺ 490; HPLC: method B1, Retention Time 2.64 minutes.
- [11] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.48-1.6 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 474.
- 15 [12] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.62-1.74 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.24-5.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 488.
- [13] Mass Spectrum: M+H⁺ 474; HPLC: method B1, Retention Time 3.07 minutes.
- 20 [14] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.79-1.9 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.83-2.9 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 8H), 3.99 (t, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.79-4.84 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.26-8.45 (m, 4H), 10.22 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 476.
- [15] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 446.
- 25 [16] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.06-1.17 (m, 1H), 1.3-1.42 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 488.
- 30 [17] NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.34-1.44 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.92-3.0 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 4.59-4.63 (m, 2H), 5.23-5.28 (m, 1H), 7.25

(s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 504.

[18] NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.75-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 3H), 8.27-8.39 (m, 3H),

5 8.45 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 496.

[19] NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.73-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.94-8.05 (m, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 8.45 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 496.

[20] Mass Spectrum: M+H⁺ 468; HPLC: method B1, Retention Time 1.45 minutes.

10 [21] Mass Spectrum: M+H⁺ 469; HPLC: method B1, Retention Time 2.89 minutes.

[22] Mass Spectrum: M+H⁺ 471; HPLC: method B1, Retention Time 2.86 minutes.

[23] Mass Spectrum: M+H⁺ 458; HPLC: method B1, Retention Time 1.07 minutes.

[24] Mass Spectrum: M+H⁺ 496; HPLC: method B1, Retention Time 2.78 minutes.

[25] Mass Spectrum: M+H⁺ 499; HPLC: method A3, Retention Time 2.88 minutes.

15 [26] Mass Spectrum: M+H⁺ 472; HPLC: method A3, Retention Time 2.28 minutes.

[27] Mass Spectrum: M+H⁺ 458; HPLC: method A3, Retention Time 2.3 minutes.

[28] Mass Spectrum: M+H⁺ 473; HPLC: method A3, Retention Time 2.15 minutes.

[29] Mass Spectrum: M+H⁺ 497; HPLC: method A3, Retention Time 2.62 minutes.

20 Example 5

2-(2-fluoro-3-hydroxyphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperidin-3-ylcarbonylamino)phenylpyrimidine

A mixture of 2-fluoro-3-hydroxyphenylboronic acid (0.058 g), 2-chloro-6-morpholino-4-(3-piperidin-3-ylcarbonylamino)phenylpyrimidine (0.151 g),

25 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.014 g), a saturated aqueous solution containing sodium carbonate (0.106 g) and 1,4-dioxane (3 ml) was placed in a sealed glass tube under an atmosphere of nitrogen and heated to 140°C using microwave radiation for 15 minutes. The resultant reaction mixture was evaporated and the residue was partitioned between methylene chloride and water. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulphate
30 and evaporated. The residue was purified by HPLC using a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of water [containing 1% aqueous ammonium hydroxide (d=0.88)] and

acetonitrile as eluent. The material so obtained was purified further by column chromatography on silica using an increasingly polar gradient of 0% to 10% methanol in methylene chloride as eluent. There was thus obtained the title compound as a colourless solid (0.013 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.48 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.71 (m, 8H), 7.05 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 478.

The 2-fluoro-3-hydroxyphenylboronic acid used as a starting material was prepared as follows :-

A solution of boron tribromide (0.85 ml) in dry methylene chloride (2 ml) was added to a stirred solution of 2-fluoro-3-methoxyphenylboronic acid (0.51 g) in dry methylene chloride (20 ml) that had been cooled to 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour. Methanol (7 ml) was added and the reaction stirred for a further hour at 0°C. The resultant mixture was evaporated. Methanol (2 ml) was added to the residue and the solution was evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and the mixture was filtered. The filtrate was evaporated and the residue was triturated under acetonitrile. The resultant solid was isolated by filtration, washed with acetonitrile and dried. There was thus obtained 2-fluoro-3-hydroxyphenylboronic acid (0.064 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.86-6.98 (m, 3H), 8.07 (s, 2H), 9.47 (s, 1H).

The 2-chloro-6-morpholino-4-(3-piperidin-3-ylcarbonylaminophenyl)pyrimidine used as a starting material was prepared as follows :-

Stannous chloride dihydrate (12 g) was added to a stirred suspension of 2-chloro-6-morpholino-4-(3-nitrophenyl)pyrimidine (4.27 g) in ethyl acetate (220 ml) and the resultant mixture was stirred and heated to 60°C for 3.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool and aqueous ammonium hydroxide (d=0.88; 60 ml) was added. The mixture was stirred vigorously for 30 minutes after which the ethyl acetate layer was decanted off. The organic solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar gradient of 0% to 30% ethyl acetate in methylene chloride as eluent. There was thus obtained 4-(3-aminophenyl)-2-chloro-6-morpholinopyrimidine as a solid (1.29 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.69 (s, 8H), 5.26 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (t, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 291.

Diisopropylethylamine (1.07 g) was added to a stirred solution of N-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid (1.23 g), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-

1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (2.04 g) and DMA (20 ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 5 minutes. 4-(3-Aminophenyl)-2-chloro-6-morpholinopyrimidine (1.2 g) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The solution was evaporated and the residue was adsorbed onto reversed-phase silica using an 'Isolute SCX-3' column (50 g) and allowed to stand for 5 minutes. The column was eluted initially with a 10:1 mixture of methylene chloride and methanol. There was thus obtained 4-{3-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-ylcarbonylamino]phenyl}-2-chloro-6-morpholinopyrimidine (0.52 g); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.41 (s, 9H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.81-1.9 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.43-3.84 (m, 11H), 6.7 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H). The column was subsequently eluted with a 7M methanolic ammonia solution. There was thus obtained 2-chloro-6-morpholino-4-(3-piperidin-3-ylcarbonylamino)phenylpyrimidine as a solid (0.52 g); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.69-1.82 (m, 3H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, 11H), 6.75 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

Example 6

2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperidin-3-ylcarbonylamino)phenylpyrimidine

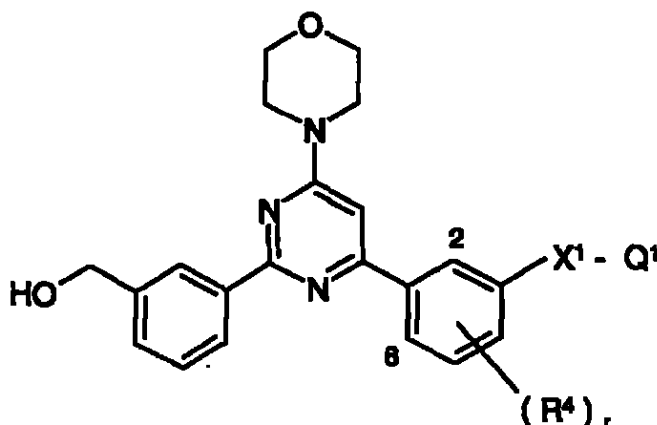
A mixture 4-{3-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-ylcarbonylamino]phenyl}-2-chloro-6-morpholinopyrimidine (0.05 g), 3-hydroxyphenylboronic acid (0.0275 g), caesium fluoride (0.03 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) 1:1 complex with methylene chloride (0.004 g), and methanol (2 ml) was placed in a sealed glass tube under an atmosphere of nitrogen and heated to 80°C for 16 hours. The reaction mixture was allowed to cool and added to an 'isolute SCX3' column (that had previously been equilibrated with methanol). The column was eluted initially with methanol followed by a 7M methanolic ammonia solution. There was thus obtained a sample of 4-{3-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-ylcarbonylamino]phenyl}-2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholinopyrimidine which was dissolved in methylene chloride (1.5 ml) and treated with trifluoroacetic acid (0.5 ml) at ambient temperature for 30 minutes. The solvent and excess of trifluoroacetic acid were evaporated and the resultant residue was purified by HPLC using a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of water [containing 0.1% trifluoroacetic

acid] and acetonitrile as eluent. The material so obtained was passed through an 'Isolute SCX-3' reversed-phase silica column (10 g) using initially methanol and subsequently 7M methanolic ammonia solution as eluents. The material so obtained was triturated under diethyl ether. The resultant solid was washed with diethyl ether and dried. There was thus obtained the title compound (0.02 g); Mass Spectrum: $M+H^+$ 460; HPLC: method B1, Retention Time 1.1 minutes.

Example 7

Using analogous procedures to those described in Example 1, the appropriate 4-(3-aminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine was reacted with the appropriate carboxylic acid to give the compounds described in Table III. Unless otherwise stated, primary and secondary amino groups in the carboxylic acid were protected by a *N*-*tert*-butoxycarbonyl group which was removed by treatment with trifluoroacetic acid as described within Example 1.

Table III



No. & Note	(R ⁴) _r	X ¹ -Q ¹
[1]	6-fluoro	piperidin-3-ylcarbonylamino
[2]	6-fluoro	2-piperidin-4-yloxyacetamido
[3]	4-fluoro	piperidin-3-ylcarbonylamino
[4]	4-methyl	piperidin-4-ylcarbonylamino

Notes

The products gave the characterizing data shown below.

[1] *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.32-1.47 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.0-3.08 (m, 1H), 3.76 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.3-8.39 (m, 2H), 10.14 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 492.

The 4-(3-amino-6-fluorophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine used as a starting material was prepared as follows :-

A mixture of 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.31 g), 3-amino-6-fluorophenylboronic acid (0.185 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.017 g), a saturated aqueous solution of sodium carbonate (0.424 g) and 1,4-dioxane (16 ml) was placed in a sealed glass tube under an atmosphere of nitrogen and heated to 120°C using microwave radiation for 15 minutes. A second portion (0.185 g) of 3-amino-6-fluorophenylboronic acid was added and the reaction mixture was heated to 140°C using the same procedure. The resultant reaction mixture was evaporated and the residue was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar gradient of 0% to 100% ethyl acetate in methylene chloride as eluent. There was thus obtained 4-(3-amino-6-fluorophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine as a solid (0.343 g); NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.67-3.78 (m, 8H), 4.59 (d, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.31 (t, 1H), 8.37 (s, 1H).

[2] 2-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]acetic acid was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.28-1.44 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.21-5.32 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 522.

[3] NMR Spectrum: (DMSO_d₆ & CD₃CO₂D) 1.68-1.77 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.9-3.38 (m, 5H), 3.71-3.83 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 8.05-8.12 (m, 1H), 8.3-8.34 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.66 (d, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 492.

The 4-(3-amino-4-fluorophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine used as a starting material was prepared by the reaction of 3-amino-4-fluorophenylboronic acid and 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine using an analogous procedure to that described in Note [1] above. The required starting material gave the

following characterising data :- NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.77 (s, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.23-5.29 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

[4] *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid was used as a starting material.

5 The product gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 448; HPLC: method A1, Retention Time 2.14 minutes.

The 4-(3-amino-4-methylphenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine used as a starting material was prepared by the reaction of 3-amino-4-methylphenylboronic acid and 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine using an analogous
10 procedure to that described in Note [1] above. The required starting material gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 377.

Example 8

2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholino-4-(6-fluoro-3-piperidin-3-ylcarbonylaminophenyl)pyrimidine
15

Using analogous procedures to those described in Example 1, 4-(3-amino-6-fluorophenyl)-2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.153 g) was reacted with *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid (0.107 g) and the resultant product was treated with trifluoroacetic acid. There was thus obtained the title compound (0.138 g); NMR
20 Spectrum: (DMSO_d₆) 1.86 (broad peak, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.85 (broad peak, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.75 (s, 8H), 6.91 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 478.

The 4-(3-amino-6-fluorophenyl)-2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholinopyrimidine used as
25 a starting material was prepared as follows :-

A solution of sodium carbonate (1.89 g) in the minimum volume of distilled water was added to a mixture of 2,4-dichloro-6-morpholinopyrimidine (1.04 g), 3-hydroxyphenylboronic acid (0.472 g) and 1,4-dioxane (40 ml) under an atmosphere of nitrogen.

Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.111 g) was added and the resultant mixture was
30 stirred and heated at reflux for 4 hours under an atmosphere of nitrogen. The mixture was cooled to ambient temperature. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with brine, dried over

99

anhydrous magnesium sulphate and evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar gradient of 0% to 30% ethyl acetate in methylene chloride as eluent. There was thus obtained 4-chloro-2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholinopyrimidine as a solid (0.38 g); NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.70(t, 8H), 6.9 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 9.6 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 292.

A solution of sodium carbonate (0.16 g) in the minimum volume of distilled water was added to a mixture of 4-chloro-2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.107 g), 3-amino-6-fluorophenylboronic acid (0.071 g) and 1,4-dioxane (2 ml) under an atmosphere of nitrogen. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.015 g) was added and the resultant mixture was placed in a sealed glass tube under an atmosphere of nitrogen and heated to 120°C using microwave radiation for 15 minutes. The mixture was cooled to ambient temperature. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulphate and evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar gradient of 0% to 100% ethyl acetate in methylene chloride. There was thus obtained 4-(3-amino-6-fluorophenyl)-2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholinopyrimidine as a solid (0.076 g); NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.74 (m, 8H), 5.13 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 9.48 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 367.

20 Example 9

4-[6-fluoro-3-(piperazin-1-ylcarbonylamino)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine

Under an atmosphere of nitrogen, 4-(3-amino-6-fluorophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.06 g) and diisopropylethylamine (0.054 ml) were added in turn to a stirred solution of bis(trichloromethyl) carbonate (0.03 g) in dry dioxan (2 ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 5 minutes. *tert*-Butyl piperazine-1-carboxylate (0.057 g) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The solvents were evaporated. Trifluoroacetic acid (1 ml) and methylene chloride (1 ml) were added to the residue and the resultant solution was stirred at ambient temperature for 20 minutes. The mixture was evaporated and the crude product was purified by HPLC using a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of water [containing

1% aqueous ammonium hydroxide (d=0.88)] and acetonitrile as eluent. The material so obtained was treated with methanol and the mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The resultant material was triturated under diethyl ether to give a solid which was isolated, washed with diethyl ether and dried. There was thus obtained the title compound
5 (0.017 g); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.67-2.74 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.75 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.25 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 493.

Example 10

10 **2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholino-4-(3-piperazin-1-ylcarbonylamino)phenylpyrimidine**

Using analogous procedures to those described in Example 9, bis(trichloromethyl) carbonate was reacted with 4-(3-aminophenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine and *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate. The resultant product was
15 treated with trifluoroacetic acid. There was thus obtained the title compound in 33% yield; NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.7-2.75 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.73-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35-8.43 (m, 2H), 8.6 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 475.

20 Example 11

2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[3-(*N*-methyl-*N*-piperidin-4-ylcarbonylamino)phenyl]-6-morpholinopyrimidine

A solution of benzyl 4-(chlorocarbonyl)piperidine-1-carboxylate (0.114 g) in THF (0.5 ml) was added to a solution of 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[3-(*N*-methylamino)phenyl]-
25 6-morpholinopyrimidine (0.102 g) and diisopropylethylamine (0.076 ml) in THF (1.5 ml) and the resultant reaction mixture was stirred at ambient temperature for 10 minutes. The reaction mixture was partitioned between methylene chloride and water. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using an increasingly polar solvent mixture gradient of
30 isohexane and ethyl acetate as eluent. There was thus obtained 4-[3-[*N*-(1-benzyloxycarbonyl)piperidin-4-ylcarbonyl]-*N*-methylamino]phenyl]-

2-(3-hydroxyphenyl)-6-morpholinopyrimidine; Mass Spectrum: $M+H^+$ 622; HPLC: method A1, Retention Time 2.57 minutes.

A mixture of the oil so obtained and trifluoroacetic acid (2 ml) was stirred at ambient temperature for 16 hours. The mixture was evaporated and the residue was purified by preparative reversed phase chromatography using a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of 0.1% aqueous ammonium hydroxide and acetonitrile as eluent. There was thus obtained the title compound as an oil (0.04 g); NMR Spectrum: ($DMSO-d_6$) 1.61 (s, 4H), 2.22-2.43 (m, 4H), 2.88-3.0 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.72-3.9 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.6-7.69 (m, 1H), 8.22-8.3 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 8.43 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 488; HPLC: method A1, Retention Time 2.33 minutes.

The 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[3-(*N*-methylamino)phenyl]-6-morpholinopyrimidine used as a starting material was prepared as follows :-

During a period of 15 minutes, nitrogen gas was passed through a mixture of *tert*-butyl *N*-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]carbamate (0.459 g), 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.366 g), sodium carbonate (0.51 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.07 g), water (3 ml) and 1,4-dioxane (12 ml) that had been placed in a glass tube. The glass tube was capped and the mixture was heated to 130°C using microwave radiation for 15 minutes. The cooled reaction mixture was filtered and the residue was rinsed with DMF. The filtrates were mixed and concentrated to low volume. Water (20 ml) was added to the residue. Trituration produced a solid that was collected by filtration, rinsed in turn with water, methanol and diethyl ether and dried. There was thus obtained 4-[3-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine as a gum (0.165 g); Mass Spectrum: $M+H^+$ 463; HPLC: method A1, Retention Time 2.62 minutes.

Under an atmosphere of nitrogen, lithium aluminium hydride (1M solution in THF; 2.16 ml) was added dropwise to a stirred mixture of 4-[3-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.167 g) and THF (4 ml). The mixture thus obtained was stirred and heated to reflux for two hours. The reaction mixture was cooled in ice and quenched with a saturated aqueous sodium sulphate solution. Ethyl acetate was added to the mixture and the supernatant organic solution was decanted. The aqueous layer was rinsed twice with ethyl acetate by decantation. The combined ethyl acetate solutions

were dried over magnesium sulphate and evaporated. There was thus obtained 2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[3-(*N*-methylamino)phenyl]-6-morpholinopyrimidine as a gum (0.14 g); Mass Spectrum: $M+H^+$ 377; HPLC: method A1, Retention Time 2.21 minutes.

5 Example 12

2-(3-hydroxymethylphenyl)-4-[4-(*N*-methylcarbamoyl)phenyl]-6-morpholinopyrimidine

A mixture 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.031 g), 4-(*N*-methylcarbamoyl)phenylboronic acid (0.02 g), caesium fluoride (0.038 g), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) 1:1 complex with methylene chloride (1.6 mg), and methanol (2 ml) was placed in a sealed glass tube under an atmosphere of nitrogen and heated to 140°C for 15 minutes. The reaction mixture was evaporated and the residue was triturated under water. The resultant solid was isolated and purified by HPLC using a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of water [containing 1% aqueous ammonium hydroxide ($d=0.88$)] and acetonitrile as eluent. There was thus obtained the title compound as a solid (8.6 mg); NMR Spectrum: ($DMSO-d_6$) 2.83 (d, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H), 4.62 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.34-8.4 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 405.

20 Example 13

4-(3-carbamoylphenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine

Using an analogous procedure to that described in Example 12, 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine was reacted with 3-carbamoylphenylboronic acid to give the title compound in 23% yield; Mass Spectrum: $M+H^+$ 391; HPLC: method A1, Retention Time 2.53 minutes.

Example 14

4-[3-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)phenyl]-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine

30 Using an analogous procedure to that described in Example 12, 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine was reacted with

3-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)phenylboronic acid to give the title compound in 31% yield; Mass Spectrum: $M+H^+$ 419; HPLC: method B1, Retention Time 1.55 minutes.

Example 15

5 4-{3-[4-(aminomethyl)piperidin-1-ylcarbonyl]phenyl}-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine

Diisopropylethylamine (0.038 ml) was added to a stirred mixture of 4-(3-carboxyphenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.039 g), *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.038 g) and DMF 10 (0.3 ml) and the reaction mixture was sonicated at ambient temperature for 1 minute. A solution of 4-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)piperidine (0.032 g) in DMF (0.2 ml) was added and the resultant mixture was sonicated for 1 minute and allowed to stand at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of trifluoroacetic acid (2 ml), methylene chloride (2 ml) and water 15 (0.5 ml). The resultant solution was stirred at ambient temperature for 30 minutes. The mixture was evaporated. The residue was dissolved in ethanol and the solution was evaporated. The residue was dissolved in DMF (4.4 ml) and basified by the addition of a few drops of aqueous ammonium hydroxide. The mixture was filtered and the filtrate was purified by HPLC using a Waters 'Xterra' preparative reversed-phase column (5 microns silica, 19 mm 20 diameter, 100 mm length) using decreasingly polar mixtures of water [containing 1% aqueous ammonium hydroxide ($d=0.88$)] and acetonitrile as eluent. There was thus obtained the title compound as a solid; NMR Spectrum: ($DMSO-d_6$) 1.02-1.14 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.9-2.97 (m, 2H), 3.16-3.2 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.23-5.3 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.35-8.45 (m, 25 3H), 8.57 (t, 1H), 8.67 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 488; HPLC: method A1, Retention Time 3.72 minutes.

The 4-(3-carboxyphenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine used as a starting material was prepared as follows :-

A solution of sodium carbonate (0.848 g) in water (10 ml) was added to a mixture of 30 4-chloro-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.612 g), 3-carboxyphenylboronic acid (0.332 g) and 1,4-dioxane (25 ml). The mixture was purged with nitrogen, stirred and heated to 50°C. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.046 g) was

added and the stirred mixture was heated to reflux under an atmosphere of nitrogen for 20 minutes. The reaction mixture was cooled to ambient temperature. The mixture was evaporated. Ethyl acetate was added to the residue followed by water containing acetic acid. The resultant suspension was isolated by filtration and washed in turn with a 9:1 mixture of diethyl ether and methanol and with diethyl ether. The solid so obtained was dried. There was thus obtained 4-(3-carboxyphenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine (0.483 g); NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 3.71-3.88 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.81 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 392.

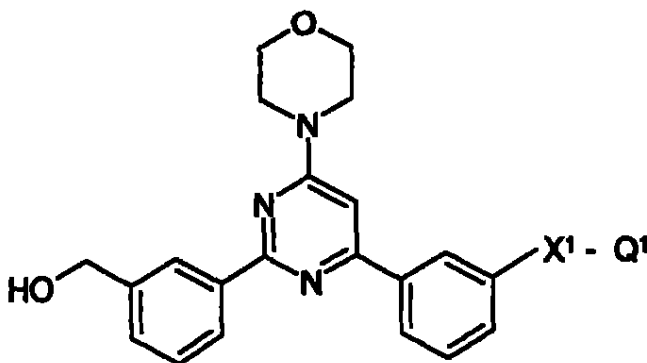
10

Example 16

Using analogous procedures to those described in Example 15, 4-(3-carboxyphenyl)-2-(3-hydroxymethylphenyl)-6-morpholinopyrimidine was reacted with the appropriate amine to give the compounds described in Table IV. Unless otherwise stated, additional primary or secondary amino groups in the amine (other than amino groups that form part of an amide group) were protected by a *N-tert*-butoxycarbonyl group which was removed by treatment with trifluoroacetic acid as described within Example 15. If no such additional primary or secondary amino group was present, the procedure of treatment with trifluoroacetic acid that is described within Example 15 was omitted.

20

Table IV



No. & Note	X ¹	Q ¹
[1]	CONH	ethyl
[2]	CONH	isopropyl

[3]	CON(Me)	isopropyl
[4]	CONH	propyl
[5]	CONH	cyclobutyl
[6]	CONH	cyclopent-3-en-1-yl
[7]	CONH	allyl
[8]	CONH	cyclopropylmethyl
[9]	CONH	tetrahydropyran-4-yl
[10]	CONH	2-ethoxyethyl
[11]	CONH	3-ethoxypropyl
[12]	CONH	cyanomethyl
[13]	CON(Me)	cyanomethyl
[14]	CON(Et)	2-cyanoethyl
[15]	CONH	1-cyano-1-methylethyl
[16]	CONH	5-cyanopentyl
[17]	CONH	2-methylsulphonyl
[18]	CONH	carbamoylmethyl
[19]	CONH	1-carbamoyl
[20]	CONH	<i>N</i> -methylcarbamoylmethyl
[21]	CONH	<i>N</i> -isopropylcarbamoylmethyl
[22]	CON(Me)	<i>N,N</i> -dimethylcarbamoylmethyl
[23]	CONH	2-carbamoyl
[24]	CONH	pivaloylmethyl
[25]	CONH	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)butyl
[26]	CONH	3-methoxycarbonylpropyl
[27]	CONH	4-(aminomethyl)phenyl
[28]	CONH	4-aminobenzyl
[29]	CONH	(2 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl
[30]	CON(Me)	tetrahydrofuran-2-ylmethyl
[31]	CON(Me)	1,3-dioxolan-2-ylmethyl
[32]	CONH	1,4-dioxan-2-ylmethyl
[33]	CONH	5-methylisoxazol-3-ylmethyl

[34]	CONH	1H-imidazol-2-ylmethyl
[35]	CON(Me)	1H-imidazol-2-ylmethyl
[36]	CONH	2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl
[37]	CONH	2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl
[38]	CONH	pyridin-3-ylmethyl
[39]	CON(Me)	pyridin-2-ylmethyl
[40]	CON(Me)	pyridin-4-ylmethyl
[41]	CONH	2-pyridin-4-ylethyl
[42]	CONH	5-methylpyrazin-2-ylmethyl
[43]	CO	4-aminopiperidin-1-yl
[44]	CO	3-cyanomethylpiperidin-1-yl
[45]	CO	(2R)-2-carbamoylpyrrolidin-1-yl
[46]	CO	(2S)-2-carbamoylpyrrolidin-1-yl
[47]	CO	(2S)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl
[48]	CO	3-oxopiperazin-1-yl
[49]	CO	5-oxo-1,4-diazepan-1-yl
[50]	CO	4-(1-methylpiperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl

Notes

The products gave the characterising data shown below.

- [1] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 419; **HPLC:** method A3, Retention Time 2.72 minutes.
- [2] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 433; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.1 minutes.
- 5 [3] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 447; **HPLC:** method A3, Retention Time 2.9 minutes.
- [4] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 433; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.11 minutes.
- [5] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 445; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.11 minutes.
- [6] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 457; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.23 minutes.
- [7] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 431; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.8 minutes.
- 10 [8] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 445; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.17 minutes.
- [9] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 475; **HPLC:** method A1, Retention Time 1.92 minutes.
- [10] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 463; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.76 minutes.
- [11] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 477; **HPLC:** method A3, Retention Time 2.83 minutes.
- [12] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 430; **HPLC:** method A3, Retention Time 1.97 minutes.
- 15 [13] **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 444; **HPLC:** method A1, Retention Time 2.03 minutes.

- [14] Mass Spectrum: $M+H^+$ 472; HPLC: method A1, Retention Time 2.06 minutes.
- [15] Mass Spectrum: $M+H^+$ 458; HPLC: method A1, Retention Time 2.13 minutes.
- [16] Mass Spectrum: $M+H^+$ 486; HPLC: method A1, Retention Time 2.1 minutes.
- [17] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 3.08 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.70-3.88 (m, 10H), 4.61 (d, 2H), 5.3 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.68 (t, 1H), 8.91 (t, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 497.
- [18] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 3.72-3.92 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.63-7.69 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.85-8.92 (m, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 448.
- 10 [19] Mass Spectrum: $M+H^+$ 462; HPLC: method A1, Retention Time 1.68 minutes.
- [20] Mass Spectrum: $M+H^+$ 462; HPLC: method A1, Retention Time 1.66 minutes.
- [21] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.09 (d, 6H), 3.78-3.92 (m, 11H), 4.61 (s, 2H), 5.3 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.0-8.04 (m, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.70 (t, 1H), 8.83 (t, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 490.
- 15 [22] Mass Spectrum: $M+H^+$ 490; HPLC: method A1, Retention Time 1.76 minutes.
- [23] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.41 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 8.36-8.4 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 8.63-8.71 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 462.
- 20 [24] Mass Spectrum: $M+H^+$ 489; HPLC: method A1, Retention Time 2.29 minutes.
- [25] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.43-1.53 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 3.74-3.8 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.35-8.46 (m, 3H), 8.63-8.68 (m, 2H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 490.
- 25 [26] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.38-2.46 (m, 2H), 2.55 (d, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.6 (d, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.93-8.0 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.59-8.67 (m, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 491.
- [27] Mass Spectrum: $M+H^+$ 496; HPLC: method A3, Retention Time 2.46 minutes.
- 30 [28] Mass Spectrum: $M+H^+$ 496; HPLC: method A3, Retention Time 2.78 minutes.
- [29] Mass Spectrum: $M+H^+$ 475; HPLC: method A3, Retention Time 2.74 minutes.
- [30] Mass Spectrum: $M+H^+$ 489; HPLC: method A1, Retention Time 2.04 minutes.

108

- [31] Mass Spectrum: $M+H^+$ 491; HPLC: method A1, Retention Time 1.98 minutes.
- [32] Mass Spectrum: $M+H^+$ 491; HPLC: method A1, Retention Time 1.88 minutes.
- [33] Mass Spectrum: $M+H^+$ 486; HPLC: method A1, Retention Time 2.1 minutes.
- [34] Mass Spectrum: $M+H^+$ 471; HPLC: method A1, Retention Time 2.34 minutes.
- 5 [35] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.96 (s, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H), 4.49 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.73 (s, 1H), 5.3 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.5 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H), 8.32-8.46 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 12.06 (d, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 485.
- [36] Mass Spectrum: $M+H^+$ 485; HPLC: method A1, Retention Time 1.83 minutes.
- [37] Mass Spectrum: $M+H^+$ 485; HPLC: method A1, Retention Time 2.45 minutes.
- 10 [38] Mass Spectrum: $M+H^+$ 482; HPLC: method A1, Retention Time 2.69 minutes.
- [39] Mass Spectrum: $M+H^+$ 496; HPLC: method A1, Retention Time 1.99 minutes.
- [40] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.92-3.05 (m, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.56 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.18-7.72 (m, 7H), 8.24-8.65 (m, 6H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 496.
- 15 [41] NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.88-2.98 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 2H), 3.73-3.92 (m, 8H), 4.59-4.65 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.47-8.54 (m, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.68-8.75 (m, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 496.
- [42] Mass Spectrum: $M+H^+$ 497; HPLC: method A3, Retention Time 1.88 minutes.
- 20 [43] 4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)piperidine was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 474; HPLC: method A1, Retention Time 1.99 minutes.
- [44] 3-Cyanomethylpiperidine, the preparation of which is described in International Patent Application WO 01/85714, was used as a starting material. The product gave the following
- 25 characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 498; HPLC: method A1, Retention Time 2.1 minutes.
- [45] (2*R*)-2-Carbamoylpyrrolidine was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 488; HPLC: method A1, Retention Time 2.2 minutes.
- 30 [46] (2*S*)-2-Carbamoylpyrrolidine (L-prolinamide) was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 488; HPLC: method A1, Retention Time 2.2 minutes.

109

[47] (2S)-2-Methoxymethylpyrrolidine was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 489; HPLC: method A1, Retention Time 2.13 minutes.

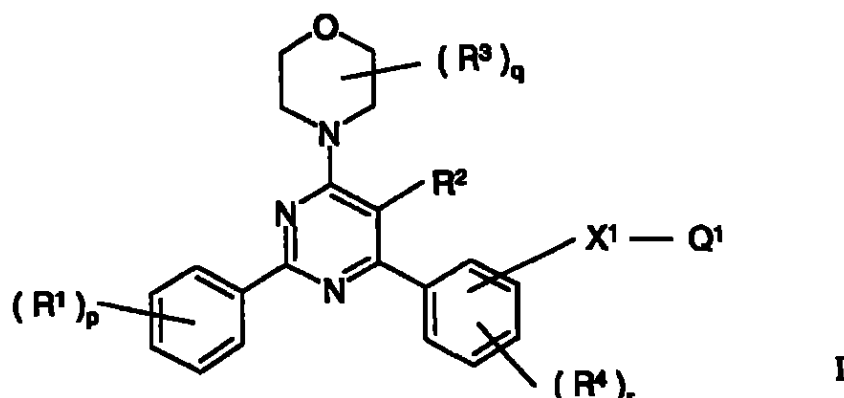
[48] Mass Spectrum: $M+H^+$ 474; HPLC: method A1, Retention Time 1.64 minutes.

5 [49] 5-Oxo-1,4-diazepane was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 488; HPLC: method A1, Retention Time 1.64 minutes.

[50] 4-(1-Methylpiperidin-4-ylmethyl)piperazine was used as a starting material. The product gave the following characterising data :- Mass Spectrum: $M+H^+$ 571; HPLC: method
10 A1, Retention Time 2.76 minutes.

CLAIMS

1. A pyrimidine derivative of the Formula I

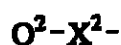


5

wherein p is 1, 2 or 3;

each R^1 group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, isocyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, formyl, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N -(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N -di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N -(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, N -(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N -(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N' -(1-6C)alkylureido, N',N' -di-[(1-6C)alkyl]ureido, N -(1-6C)alkylureido, N,N' -di-[(1-6C)alkyl]ureido, N,N',N' -tri-[(1-6C)alkyl]ureido, N -(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N -di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N -(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

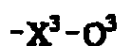
20



wherein X^2 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, N(R⁵)CON(R⁵), SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, OC(R⁵)₂, SC(R⁵)₂ and N(R⁵)C(R⁵)₂, wherein R⁵ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q² is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or (R¹)_p is (1-3C)alkylenedioxy,

25

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within a R¹ substituent optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, mercapto, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



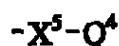
wherein X³ is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁶), CO, CH(OR⁶), CON(R⁶), N(R⁶)CO, N(R⁶)CON(R⁶), SO₂N(R⁶), N(R⁶)SO₂, C(R⁶)₂O, C(R⁶)₂S and C(R⁶)₂N(R⁶), wherein R⁶ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q³ is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkenyl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R¹ optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X⁴ is a direct bond or is selected from O and N(R⁶), wherein R⁶ is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R⁷ is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,

amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,
 (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl,
 N-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, N'-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl,
 N',N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, N,N'-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl or
 5 N,N',N'-tri-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :



wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, CO and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or
 (1-8C)alkyl, and Q^4 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or
 heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or
 10 different, selected from halogeno, hydroxy, (1-8C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

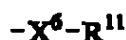
and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2
 oxo or thioxo substituents,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent
 are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2 ,
 15 $N(R^{10})$, CO, $CH(OR^{10})$, $CON(R^{10})$, $N(R^{10})CO$, $N(R^{10})CON(R^{10})$, $SO_2N(R^{10})$, $N(R^{10})SO_2$,
 $CH=CH$ and $C=C$ wherein R^{10} is hydrogen or (1-8C)alkyl;

R^2 is hydrogen or (1-8C)alkyl;

q is 0, 1, 2, 3 or 4;

each R^3 group, which may be the same or different, is (1-8C)alkyl or a group of the
 20 formula :



wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{12})$, wherein R^{12} is hydrogen
 or (1-8C)alkyl, and R^{11} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-
 25 (1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl;

r is 0, 1 or 2;

each R^4 group, which may be the same or different, is selected from halogeno,
 trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, carboxy, carbamoyl, ureido,
 (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio,
 30 (1-6C)alkylsulphanyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,
 (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,
 (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-

113

(2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino;

5 X^1 is selected from CO, $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ and $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, wherein R^{13} is hydrogen or (1-8C)alkyl; and

Q^1 is hydrogen, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, mercapto-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,
 10 amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphinyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl, *N'*-(1-6C)alkylureido-(1-6C)alkyl,
 15 *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl or *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino-(1-6C)alkyl, or Q^1 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkenyl, (3-8C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl,
 20 heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q^1 group optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group one or more halogeno or (1-8C)alkyl substituents and/or a substituent selected from hydroxy, mercapto, amino, cyano, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino,
 25 di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl,
 30 (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkenyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q^1 group optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or

different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group

10 of the formula :



wherein X^7 is a direct bond or is selected from O and N(R^{15}), wherein R^{15} is hydrogen or (1-8C)alkyl, and R^{14} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or

15 di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :



wherein X^8 is a direct bond or is selected from O, CO and N(R^{17}), wherein R^{17} is hydrogen or (1-8C)alkyl, and Q^5 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or

20 different, selected from halogeno, hydroxy, (1-8C)alkyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1 group optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within the Q^1 group are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO₂, $N(R^{16})$, $N(R^{16})CO$, $CON(R^{16})$, $N(R^{16})CON(R^{16})$, CO, CH(OR¹⁶), $N(R^{16})SO_2$, SO₂ $N(R^{16})$, CH=CH and C=C wherein R^{16} is hydrogen or (1-8C)alkyl;

25 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

2. A pyrimidine derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :-

30 p is 1 or 2, and a first R^1 group is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido, propionamido, *N*-methylacetamido, *N*-methylpropionamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl

and 1-hydroxy-1-methylethyl, and the optional second R^1 group is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy and ethoxy;

R^2 is hydrogen or methyl;

q is 0 or q is 1 and the R^3 group is methyl;

5 r is 0 or r is 1 and the R^4 group is selected from fluoro, chloro and methyl;

the X^1 - Q^1 group is located at the 3- or 4-position;

X^1 is selected from CO, NHCO, N(Me)CO, CONH, CON(Me), NHCONH, NHCOCH₂O, NHCOCH₂NH and NHCOCH₂NHCO; and

Q^1 is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, allyl, 2-methoxyethyl,

10 3-methoxypropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 3-cyanopropyl,

1-cyano-1-methylethyl, 4-cyanobutyl, 5-cyanopentyl, aminomethyl, 2-aminoethyl,

3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl,

3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 5-methylaminopentyl, ethylaminomethyl,

2-ethylaminoethyl, 3-ethylaminopropyl, 4-ethylaminobutyl, 5-ethylaminopentyl,

15 dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl,

5-dimethylaminopentyl, diethylaminomethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-diethylaminopropyl,

4-diethylaminobutyl, 5-diethylaminopentyl, 2-methylsulphonyl ethyl or acetamidomethyl, or

Q^1 is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl,

cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, furyl, thienyl,

20 oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,

tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, furylmethyl, thienylmethyl,

oxazolylmethyl, isoxazolylmethyl, imidazolylmethyl, 2-imidazolylethyl, pyrazolylmethyl,

thiazolylmethyl, triazolylmethyl, oxadiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, tetrazolylmethyl,

pyridylmethyl, 2-pyridylethyl, pyrazinylmethyl, 2-pyrazinylethyl, pyridazinylmethyl,

25 2-pyridazinylethyl, pyrimidinylmethyl, 2-pyrimidinylethyl, tetrahydrofuranyl,

tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, azetidyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,

tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, indolinyl,

isoindolinyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, 1,3-dioxolanylmethyl,

1,4-dioxanylmethyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, 2-(morpholinyl)ethyl,

30 piperidinylmethyl, 2-(piperidinyl)ethyl, homopiperidinylmethyl, piperazinylmethyl,

2-(piperazinyl)ethyl or homopiperazinylmethyl,

and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q^1 group optionally bears on each

116
said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, methoxy, ethoxy, methylsulphonyl, methylamino, dimethylamino, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N*-isopropylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, acetamido and *N*-methylacetamido,

5 and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, methoxy, methylamino and dimethylamino and any such aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a substituent selected from hydroxymethyl, methoxymethyl, cyanomethyl, aminomethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidinylmethyl, morpholinylmethyl, piperidinylmethyl and piperazinylmethyl; 10 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

3. A pyrimidine derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :-

15 p is 1 and the R¹ group is located at the 3- or 4-position and is selected from hydroxy, carbamoyl, acetamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 1-hydroxy-1-methylethyl;

R² is hydrogen;

q is 0;

r is 0;

20 the X¹-Q¹ group is located at the 3-position;

X¹ is NHCO; and

Q¹ is methyl, aminomethyl, 2-aminopropyl, 2-amino-2-methylpropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl or 5-dimethylaminopentyl, or Q¹ is phenyl, benzyl, 2-phenylethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, thiazol-5-yl, 25 thien-3-ylmethyl, imidazol-1-ylmethyl, 1,2,4-thiadiazol-3-ylmethyl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, 3-pyrrolin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholin-2-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, isoindolin-1-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, piperidin-4-yloxymethyl, piperazin-1-ylmethyl or 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl,

30 and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹ group optionally bears a substituent selected from amino, methyl, methylamino and aminomethyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

4. A pyrimidine derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :-

5 p is 1 and the R¹ group is located at the 3- or 4-position and is selected from hydroxy, acetamido, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl and 1-hydroxy-1-methylethyl;

R² is hydrogen;

q is 0;

r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro, chloro and methyl;

10 the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;

X¹ is NHCO, N(Me)CO, CONH or CON(Me); and

Q¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, aminomethyl, 2-aminoethyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, ethylaminomethyl, 2-ethylaminoethyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 15 4-dimethylaminobutyl, 2-methylsulphonylethyl or acetamidomethyl, or Q¹ is phenyl, benzyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, pyrazol-3-yl, thiazol-5-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, tetrazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrazin-2-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, 20 thien-3-ylmethyl, oxazol-4-ylmethyl, isoxazol-3-ylmethyl, isoxazol-4-ylmethyl, imidazol-1-ylmethyl, imidazol-2-ylmethyl, 2-imidazol-1-ylethyl, 2-imidazol-2-ylethyl, 2-imidazol-4-ylethyl, pyrazol-1-ylmethyl, pyrazol-3-ylmethyl, 1,2,3-triazol-1-ylmethyl, 1,2,3-triazol-4-ylmethyl, 1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl, 1,2,3-thiadiazol-3-ylmethyl, tetrazol-1-ylmethyl, tetrazol-5-ylmethyl, pyridin-2-ylmethyl, pyridin-3-ylmethyl, 25 pyridin-4-ylmethyl, 2-pyridin-2-ylethyl, 2-pyridin-3-ylethyl, 2-pyridin-4-ylethyl, pyrazin-2-ylmethyl, 2-pyrazin-2-ylethyl, pyridazin-4-ylmethyl, 2-pyridazin-4-ylethyl, pyrimidin-2-ylmethyl, pyrimidin-4-ylmethyl, 2-pyrimidin-2-ylethyl, 2-pyrimidin-4-ylethyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, azetidin-2-yl, 3-pyrrolin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, morpholin-2-yl, 30 piperidino, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, isoindolin-1-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydropyran-4-ylmethyl, 1,3-dioxolan-2-ylmethyl,

118

1,4-dioxan-2-ylmethyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, piperidin-4-yloxymethyl, piperazin-1-ylmethyl or 2-(piperazin-1-yl)ethyl,

5 and wherein any CH, CH₂ or CH₃ group within the Q¹ group optionally bears on each said CH, CH₂ or CH₃ group a substituent selected from hydroxy, carbamoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N*-isopropylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, acetamido and *N*-methylacetamido,

and wherein any aryl, (3-8C)cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl group within the Q¹
10 group optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, methylamino, dimethylamino, hydroxymethyl, methoxymethyl, cyanomethyl, aminomethyl, methylaminomethyl, dimethylaminomethyl and 1-methylpiperidin-4-ylmethyl;
or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

15

5. A pyrimidine derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :-

p is 1 and R¹ is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position;

R² is hydrogen;

q is 0;

20

r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro and methyl;

the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;

X¹ is NHCO or N(Me)CO; and

Q¹ is aminomethyl, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, dimethylaminomethyl, acetamidomethyl, 3-aminomethylphenyl, 4-aminomethylphenyl, 5-methylisoxazol-3-yl,

25 1-methylpyrazol-3-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-5-yl, pyridin-4-yl, pyrazin-2-yl, 2-imidazol-1-ylethyl,

2-imidazol-2-ylethyl, 3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-ylmethyl, 1*H*-tetrazol-5-ylmethyl,

2-pyridin-3-ylethyl, 2-pyridazin-4-ylethyl, szetidin-2-yl, 3-pyrrolin-2-yl,

N-methylpyrrolidin-2-yl, 4-hydroxypyrrolidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl,

N-methylpiperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-yloxymethyl or

30 piperazin-1-ylmethyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

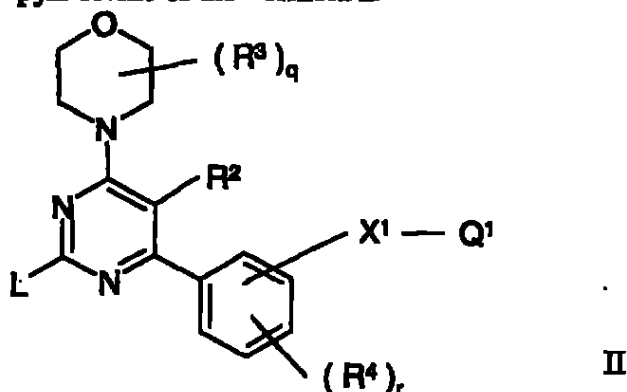
6. A pyrimidine derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :-
p is 1 and R¹ is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position;
R² is hydrogen;
q is 0;
- 5 r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro and methyl;
the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;
X¹ is CONH or CON(Me); and
Q¹ is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, cyanomethyl,
1-cyano-1-methylethyl, 2-cyanoethyl, 5-cyanopentyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl,
10 2-dimethylaminoethyl, 4-dimethylaminobutyl, 2-methylsulphonyl, 2-methylsulphonyl,
3-methoxycarbonylpropyl, carbamoylmethyl, 1-carbamoyl, 2-carbamoyl, 2-carbamoyl,
N-methylcarbamoylmethyl, N-isopropylcarbamoylmethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl,
pivaloylmethyl, 4-aminomethylphenyl, 4-aminobenzyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,
cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, thien-3-ylmethyl, oxazol-4-ylmethyl,
15 5-methylisoxazol-3-ylmethyl, isoxazol-4-ylmethyl, 1H-imidazol-1-ylmethyl,
1H-imidazol-2-ylmethyl, 2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl, 2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl,
2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl, pyridin-2-ylmethyl, pyridin-3-ylmethyl, pyridin-4-ylmethyl,
2-pyridin-2-ylethyl, 2-pyridin-3-ylethyl, 2-pyridin-4-ylethyl, pyrazin-2-ylmethyl,
5-methylpyrazin-2-ylmethyl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl,
20 tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydropyran-4-ylmethyl, 1,3-dioxolan-2-ylmethyl or
1,4-dioxan-2-ylmethyl;
or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.
7. A pyrimidine derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :-
- 25 p is 1 and R¹ is a hydroxy or hydroxymethyl group that is located at the 3-position;
R² is hydrogen;
q is 0;
r is 0 or r is 1 and the R⁴ group is selected from fluoro and methyl;
the X¹-Q¹ group is located at the 3- or 4-position;
- 30 X¹ is CO; and
Q¹ is 2-carbamoylpyrrolidin-1-yl, 2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl,
4-aminopiperidin-1-yl, 4-aminomethylpiperidin-1-yl, 3-cyanomethylpiperidin-1-yl,

3-oxopiperazin-1-yl, 4-(1-methylpiperidin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl or
5-oxo-1,4-diazepan-1-yl;
or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

- 5 8. A pyrimidine derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :-
p is 1 and R¹ is a hydroxymethyl group that is located at the 3-position;
R² is hydrogen;
q is 0;
r is 0;
10 the X¹-Q¹ group is located at the 3-position;
X¹ is NHCO; and
Q¹ is 3-aminomethylphenyl, 4-aminomethylphenyl, 2-aminocyclopent-1-yl,
4-aminocyclohex-1-yl, 3-aminocyclohex-1-ylmethyl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl,
piperidin-4-ylmethyl or piperidin-4-yloxymethyl;
15 or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof.

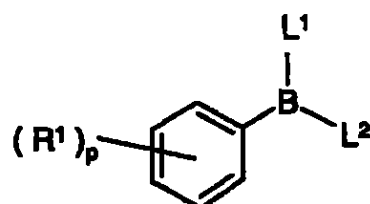
9. A process for the preparation of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a
pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, according to claim 1 which
comprises :-

- 20 (a) the reaction of a pyrimidine of the Formula II



wherein L is a displaceable group and R², q, R³, r, R⁴, X¹ and Q¹ have any of the meanings
defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with an

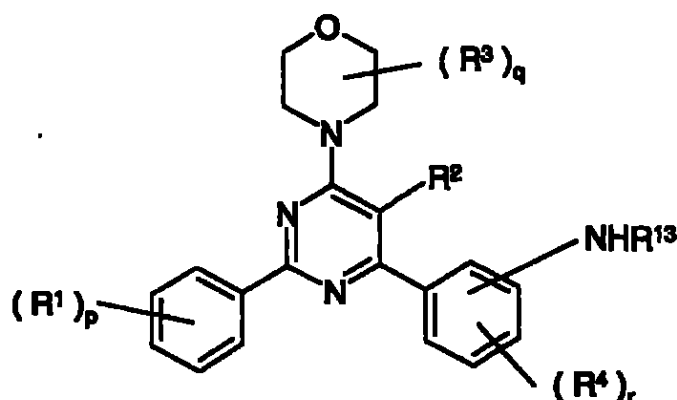
- 25 organoboron reagent of the Formula III



III

wherein each of L^1 and L^2 , which may be the same or different, is a suitable ligand and p and R^1 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed;

- 5 (b) for the production of those compounds of the Formula I wherein X^1 is $N(R^{13})CO$, the acylation of an amine of the Formula IV



IV

- 10 wherein p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 and R^{13} have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with a carboxylic acid of the Formula V

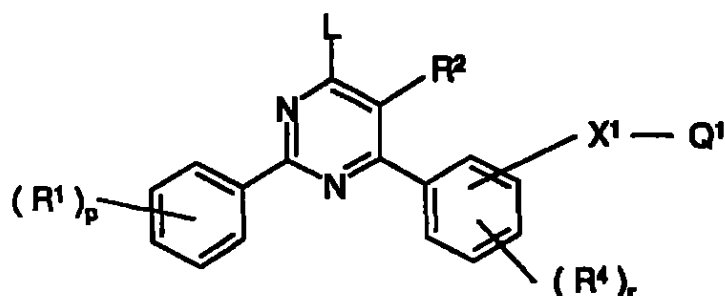


V

or a reactive derivative thereof, wherein Q^1 has any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is

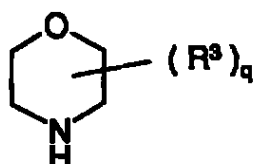
- 15 present is removed;

- (c) the reaction of a pyrimidine of the Formula VI



VI

wherein L is a displaceable group and p, R¹, R², r, R⁴, X¹ and Q¹ have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with a morpholine of the Formula VII

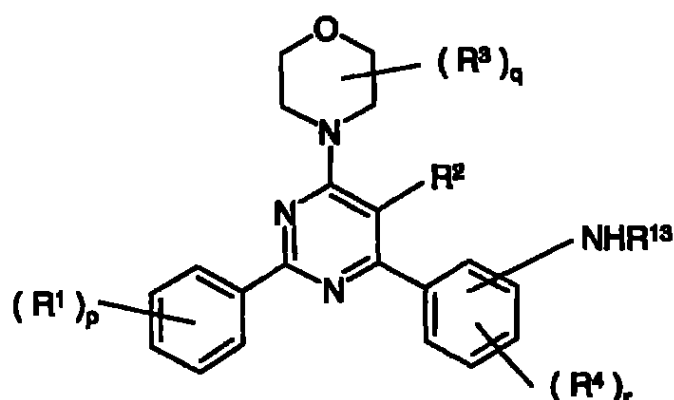


VII

5 wherein q and R³ have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed;

(d) for the production of those compounds of the Formula I wherein X¹ is N(R¹³)CON(R¹³), the coupling of phosgene, or a chemical equivalent thereof, with an amine of the Formula IV

10



IV

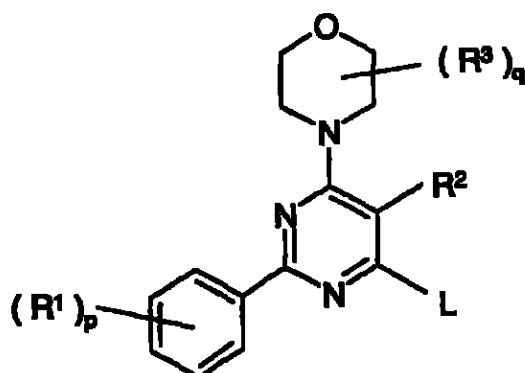
and an amine of the Formula VIII



VIII

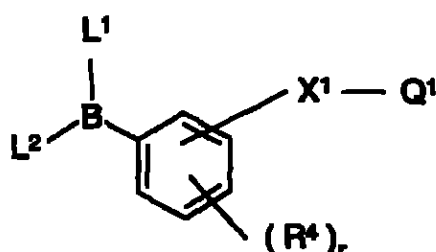
15 wherein p, R¹, R², q, R³, r, R⁴, R¹³ and Q¹ have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed;

(e) the reaction of a pyrimidine of the Formula XIV



XIV

wherein L is a displaceable group and p , R^1 , R^2 , q and R^3 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with an organoboron reagent
5 of the Formula XV



XV

wherein each of L^1 and L^2 , which may be the same or different, is a suitable ligand and r , R^4 , X^1 and Q^1 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed;

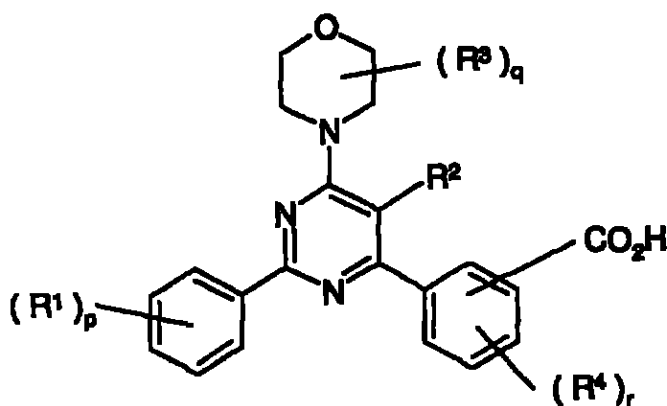
- 10 (f) For the production of those compounds of the Formula I wherein X^1 is $CON(R^{13})$, the acylation of an amine of the Formula VIII



VIII

wherein R^{13} and Q^1 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with a carboxylic acid, or a reactive derivative thereof, of the

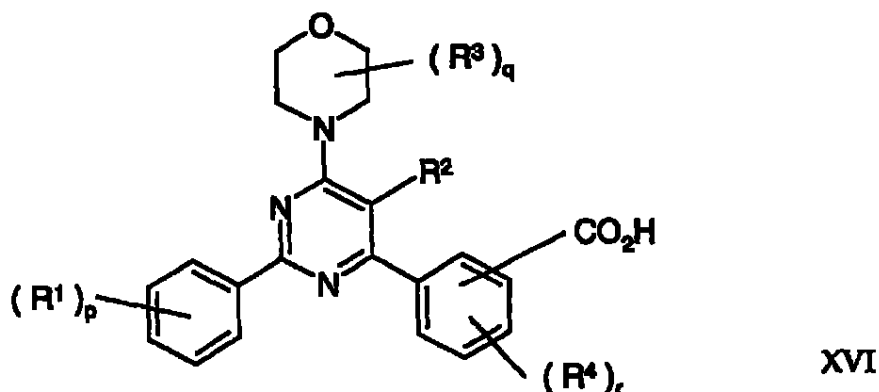
15 Formula XVI



XVI

wherein p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r and R^4 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed; or

- (g) for the production of those compounds of the Formula I wherein X^1 is CO and Q^1 is a *N*-linked heterocyclyl group, the acylation of a *N*-containing heterocyclic compound wherein any functional group is protected if necessary, with a carboxylic acid, or a reactive derivative thereof of the Formula XVI



- wherein p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r and R^4 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, whereafter any protecting group that is present is removed;

and when a pharmaceutically-acceptable salt of a pyrimidine derivative of the Formula I is required it may be obtained by reaction of said pyrimidine derivative with a suitable acid;

and when a pharmaceutically-acceptable pro-drug of a pyrimidine derivative of the Formula I is required, it may be obtained using a conventional procedure.

10. A pharmaceutical composition which comprises a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, according to claim 1 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

11. The use of a pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, according to claim 1 in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

12. A method for producing an anti-proliferative 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 pyrimidine derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt, solvate or pro-drug thereof, according to claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
CT/GB2005/002678

126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/04 C07D413/14 A61P35/00 A61K31/5377

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

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, 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.
A	EP 1 277 738 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD; LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARC) 22 January 2003 (2003-01-22) cited in the application the whole document	1-12
A	"Inhibition of lysophosphatidic acid acyltransferase-beta (LPAAT-b) by CT-32228 inhibits activation of RAS-RAF-Erk and PI3K/AKT/m-TOR pathways and selectively induces tumor cell apoptosis" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 38, November 2002 (2002-11), page S90, XP004403737 ISSN: 0959-8049 the whole document	1-12
-/-		

☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2005

Date of mailing of the international search report

08/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Timmermans, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
CT/GB2005/002678

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STEIN, R.C.; WATERFIELD M.D.: "PI-3 kinase inhibition: a target for drug development?" MOLECULAR MEDICINE TODAY, vol. 6, no. 9, 1 September 2000 (2000-09-01), pages 347-357, XP002351307 the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

CT/682005/002678

120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1277738	A	22-01-2003	AU
		CA	5261001 A
		CN	2407593 A1
		CN	1426398 A
		WO	1629145 A
		JP	0183456 A1
			3649395 B2
			12-11-2001
			08-11-2001
			25-06-2003
			22-06-2005
			08-11-2001
			18-05-2005

(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 de Publicación Internacional
19 de enero de 2006 (19.01.2006)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/005918 A1

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 413/04.
413/14, A61P 35/00, A61K 31/5377

(74) Agente: ASTRAZENECA AB; GLOBAL
INTELLECTUAL PROPERTY, S-SE-151 85
Södertälje (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2005/002678

(22) Fecha de Presentación Internacional:
7 de julio de 2005 (07.07.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0415367.2 9 de julio de 2004 (09.07.2004) GB

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SY, SZ, TD, TG, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW únicamente): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda
— antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recto de modificaciones

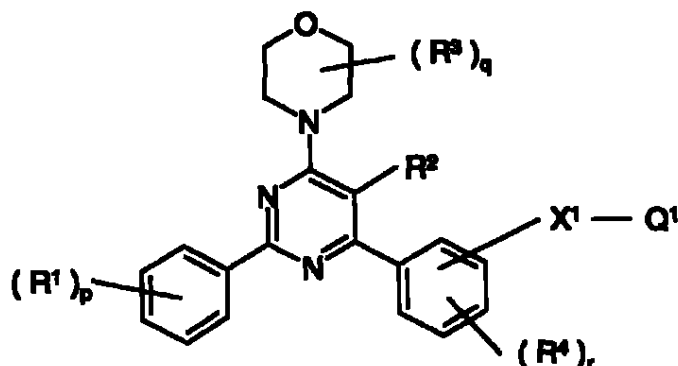
(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): PASS, Martin [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB)

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

(54) Título: PRIMIDINAS 2,4,6-TRI-SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE FOSFOTIDILINOSITOL (PI) 3-CINASA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER



(I)

(57) Extracto: La invención se relaciona con derivados de pirimidina de Fórmula (I) en donde cada uno de p, R¹, R², q, R³, r, R⁴, X¹ y Q¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la descripción; con procesos para su preparación, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

WO 2006/005918 A1

PIRIMIDINAS 2,4,6-TRI-SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE FOSFOTIDILINOSITOL (PI) 3-CINASA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

La invención concierne a ciertos derivados novedosos de pirimidina, o a sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o profármacos, que poseen actividad anti-neoplásica y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se relaciona asimismo con procesos para la fabricación de dichos derivados de pirimidina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente como el hombre.

Muchos de los regímenes actuales de tratamiento para las enfermedades de proliferación celular, tal como psoriasis y cáncer, utilizan compuestos que inhiben la síntesis del ADN. Tales compuestos son generalmente citotóxicos, pero su efecto tóxico puede ser benéfico en células que se dividen rápidamente tales como las células cancerosas. Enfoques alternativos a agentes antineoplásicos que actúan mediante mecanismos diferentes a la inhibición de la síntesis del ADN poseen el potencial de desplegar una selectividad de acción mejorada.

En años recientes se ha descubierto que una célula puede volverse cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncogén *es decir*, un gen que, al activarse, lleva a la formación de células tumorales malignas (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Varios de tales oncogenes dan lugar a la producción de péptidos que son receptores de factores de crecimiento. La activación del complejo de receptores de factores de crecimiento lleva posteriormente a un aumento en la proliferación celular. Se sabe, por ejemplo, que varios oncogenes codifican enzimas tirosina cinasas y que ciertos receptores de factor de crecimiento son también enzimas tirosina cinasas (Yarden *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, Ann. Reports in Med. Chem., 1989, Chpt. 13).

El primer grupo de tirosina cinasas en ser identificado surgió de tales oncogenes virales, por ejemplo pp60^{v-Src} tirosina cinasa (conocida en otra forma como v-Src), y las correspondientes tirosina cinasas en células normales, por ejemplo pp60^{c-Src} tirosina cinasa (conocida en otra forma como c-Src).

Las tirosina cinasas de receptor son importantes en la transmisión de señales bioquímicas que inician la replicación celular. Son grandes enzimas que se extienden por toda la membrana celular y poseen un dominio de fijación extracelular para factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y una porción intracelular que funciona como una cinasa para fosforilar aminoácidos de tirosina en proteínas y, por lo tanto, influir en la proliferación celular. Se conocen varias clases de tirosina cinasas de receptor (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) basadas en familias de factores de crecimiento que se unen a diferentes tirosina cinasas de receptor. La clasificación incluye tirosina cinasas de receptor Clase I que comprenden la familia EGF de tirosina cinasas de receptor tales como los receptores EGF, TGF α , Neu y erbB.

Se sabe también que ciertas tirosina cinasas pertenecen a la clase de tirosina cinasas de no receptor, las cuales se localizan intracelularmente y están involucradas en la transmisión de señales bioquímicas tales como las que influyen la motilidad de las células tumorales, la diseminación y la invasividad y, subsiguientemente, el crecimiento tumoral metastásico. Se conocen varias clases de tirosina cinasa de no receptor, incluidas la familia Src tales como las tirosina cinasas Src, Lyn, Fyn y Yes.

Se sabe asimismo que ciertas cinasas pertenecen a la clase de serina/treonina cinasas, que se localizan intracelularmente y corrientemente abajo de la activación de tirosina cinasa y están involucradas en la transmisión de señales bioquímicas tales como las que influyen en el crecimiento de células tumorales. Tales vías de señalización de serina/treonina incluyen la cascada Raf-MEK-ERK y aquellas corrientemente debajo de PI3K tales como PDK-I, AKT y mTOR (Blume-Jensen and Hunter, Nature, 2001, 411, 355).

132

Se sabe también que algunas otras cinasas pertenecen a la clase de cinasas lipídicas, que se localizan intracelularmente y se encuentran involucradas además en la transmisión de señales bioquímicas, tales como aquellas que inciden en el crecimiento e invasividad de células tumorales. Se conocen varias clases de cinasas lipídicas, incluida la familia fosfoinosítido 3-cinasa (abreviada en lo sucesivo en PI3K), que se conoce alternativamente como la familia fosfatidilinositol-3-cinasa.

Actualmente se entiende bien que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo mediante una proliferación celular aumentada o una mayor supervivencia celular. Se sabe asimismo que las vías señalizadoras mediadas por la familia PI3K juegan un papel central en un número de procesos celulares, incluida la proliferación y supervivencia, y la desregulación de estas vías es un factor causante de un amplio espectro de neoplasias malignas y otras enfermedades (Katso *et al*, Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617 and Foster *et al*, J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040).

La familia PI3K de cinasas lipídicas es un grupo de enzimas que fosforilan la posición 3 del anillo inositol de fosfatidilinositol (abreviado a partir de ahora en PI). Se conocen tres grupos principales de enzimas PI3K, los cuales se clasifican de acuerdo con sus especificidad de sustrato fisiológico (Vanhaesebroeck *et al*, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Las enzimas PI3K de clase III fosforilan PI solo. En contraste, las enzimas PI3K de clase II fosforilan los dos, PI y PI 4-fosfato [abreviado a partir de ahora en PI(4)P]. Las enzimas PI3K de clase I fosforilan PI, PI(4)P y PI 4,5-bisfosfato [abreviado a partir de ahora en PI(4,5)P₂], aunque se considera que sólo PI(4,5)P₂ es el sustrato celular fisiológico. La fosforilación de PI(4,5)P₂ produce el Segundo mensajero lipídico PI 3,4,5-trifosfato [abreviado a partir de ahora en PI(3,4,5)P₃]. Miembros más distantemente relacionados de esta superfamilia son las cinasas de clase IV tales como mTOR y la cinasa ADN-dependiente que fosforilan residuos de

133

serina/treonina en sustratos proteínicos. La más estudiada y entendida de estas cinasas lipídicas son las enzimas PI3K de clase I.

PI3K de clase I es un heterodímero que consta de una subunidad catalítica p110 y una subunidad 10 reguladora, y la familia se divide aún más en enzimas de clase Ia y Ib sobre la base de parejas reguladoras mecanismo de regulación. Las enzimas de clase Ia constan de tres subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β y p110 δ) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Por lo general, PI3K de clase Ia se activan en respuesta a la estimulación, por el factor de crecimiento, de tirosina cinasas de receptor, *mediante* la interacción de los dominios de la subunidad reguladora SH2 con residuos fosfo-tirosina específicos del receptor activado o proteínas adaptadoras tales como IRS-1. Tanto p110 α como p110 β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de p110 δ está más restringida a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. En contraste, la enzima única de clase Ib consta de una subunidad catalítica p110 γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Más aún, la enzima de clase Ib se activa en respuesta a sistemas de receptor acoplado a proteína G (GPCR), y su expresión parece limitarse a los leucocitos.

Actualmente existe considerable evidencia indicando que las enzimas PI3K de clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una amplia variedad de neoplasias malignas humanas, directa o indirectamente (Vivanco 25 and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110 α se amplifica en algunos tumores tales como los del ovario (Shayesteh *et al*, Nature Genetics, 1999, 21; 99-102) y cuello uterino (Ma *et al*, Oncogene, 2000, 19:2739-2744). Más recientemente, mutaciones activantes en el sitio catalítico de p110 α han sido asociadas con varios otros tumores tales como los de la región colorrectal y de mama y pulmón (Samuels *et al*, Science, 2004, 304, 554). Asimismo se han identificado mutaciones relacionadas con tumores en p85 α en neoplasias malignas tales

como las del ovario y colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). Además de los efectos directos, se cree que la activación de PI3K de clase Ia contribuye a episodios tumorigénicos que ocurren corriente arriba en vías de señalización, por ejemplo mediante activación ligando-dependiente o ligando-independiente de tirosina cinasas de receptor, sistemas GPCR o integrinas (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de tales vías señalizadoras corriente arriba incluyen la sobre-expresión de la tirosina cinasa de receptor Erb2 en una variedad de tumores que llevan a la activación de vías mediadas por PDK (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) y sobre-expresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). Adicionalmente, PI3Ks de clase Ia puede contribuir indirectamente a la tumorigénesis causada por varios episodios de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumores PTEN, que cataliza la reconversión de PI(3,4,5)P3 en PI(4,5)P2, se asocia con una gama muy amplia de tumores *mediante* desregulación de la producción, mediada por PI3K, de PI(3,4,5)P3 (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Más aún, se cree que el aumento de los efectos de otros episodios de señalización, mediados por PI3K, contribuye a una variedad de neoplasias malignas, por ejemplo por activación de Akt (Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

Aparte de un papel en mediar la señalización proliferativa y de supervivencia en células tumorales, existe también buena evidencia de que las enzimas PI3K de la clase Ia contribuyen asimismo a la tumorigénesis *mediante* su función en células estromales asociadas con tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de PI3K juega un importante papel en mediar episodios angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos tales como VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Como las enzimas PI3K de clase I están igualmente involucradas en motilidad y migración (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), los inhibidores de PI3K deberían

aportar un beneficio terapéutico mediante la inhibición de la invasión y metástasis de células tumorales.

Además, las enzimas PI3K de clase I juegan un importante papel en la regulación de células inmunitarias con actividad PI3K, contribuyendo a efectos pro-tumorigénicos de células inflamatorias (Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

Estos hallazgos sugieren que inhibidores farmacológicos de las enzimas PI3K de clase I deben ser de utilidad terapéutica para el tratamiento de varias formas de la enfermedad del cáncer, incluidos tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas, y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI3K de clase I deben tener valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de la mama, colorrecto, pulmón (incluido el cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar amicrocítico y cáncer bronquioalveolar) y próstata, y de cáncer de los ductos biliares, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (incluidas ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

Generalmente, los investigadores han explorado los papeles fisiológicos y patológicos de la familia de enzimas PDK usando los inhibidores de PDK LY294002 y wortmannina. Aunque el uso de esos compuestos puede sugerir un papel para PI3K en un episodio celular, éstos no son suficientemente selectivos en la familia PI3K para permitir la separación de los papeles individuales de los miembros de la familia. Por esta razón, inhibidores farmacéuticos más potentes y selectivos de PI3K serían útiles para permitir una comprensión más completa de la función PI3K y proporcionarían agentes terapéuticos benéficos.

Aparte de la tumorigénesis, existe evidencia de que las enzimas PI3K de clase I juegan un papel en otras enfermedades (Wymann *et al.*, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Las dos enzimas PI3K de clase Ia y la enzima única de clase Ib poseen papeles importantes en las células del sistema inmunitario (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-

319) y por consiguiente son dianas terapéuticas para indicaciones inflamatorias y alérgicas. La inhibición de PI3K es también útil para tratar enfermedad cardiovascular *mediante* efectos anti-inflamatorios o directamente afectando los miocitos cardíacos (Prasad *et al.*, Trends in Cardiovascular Medicine. 2003, 13, 206-212). Por consiguiente, se espera que los inhibidores de enzimas PI3K clase I sean útiles en la prevención y tratamiento de una amplia variedad de enfermedades además del cáncer.

Se divulga en la Solicitud Internacional de Patente WO 2004/048365 que ciertos derivados de pirimidina poseen actividad inhibidora de la enzima PI3K y que son útiles en el tratamiento de cáncer. La divulgación se centra en pirimidinas arilamino- y heteroarilamino-sustituidas. El ámbito de la divulgación no abarca pirimidinas 2-arilo sustituidas.

Se divulga en la Solicitud de Patente Europea 1 277 738 que una variedad de estructuras poseen actividad inhibidora de la enzima PI3K y que son útiles en el tratamiento de cáncer. La divulgación incluye mención de compuestos heteroarilo bicíclicos 4-morfolino-sustituidos tales como derivados de quinazolina y pirido[3,2-*d*]pirimidina y compuestos heteroarilo tricíclicos 4-morfolino-sustituidos tales como los compuestos descritos como derivados de pirido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pirimidina. El ámbito de la divulgación no abarca derivados de pirimidina monocíclicos.

Hemos descubierto ahora que, sorprendentemente, ciertos derivados de pirimidina poseen potente actividad anti-tumoral, siendo útiles en inhibir la proliferación celular incontrolada, que surge de la enfermedad maligna. Sin querer implicar que los compuestos divulgados en la presente invención posean actividad farmacológica únicamente en virtud de un efecto sobre un proceso biológico único, se cree que los compuestos proporcionan un efecto anti-tumoral mediante la inhibición de las enzimas PI3K de clase I, particularmente mediante la inhibición de las enzimas PI3K de clase Ia y/o la enzima PI3K de clase Ib, más particularmente mediante la inhibición de las enzimas PI3K de la clase Ia.

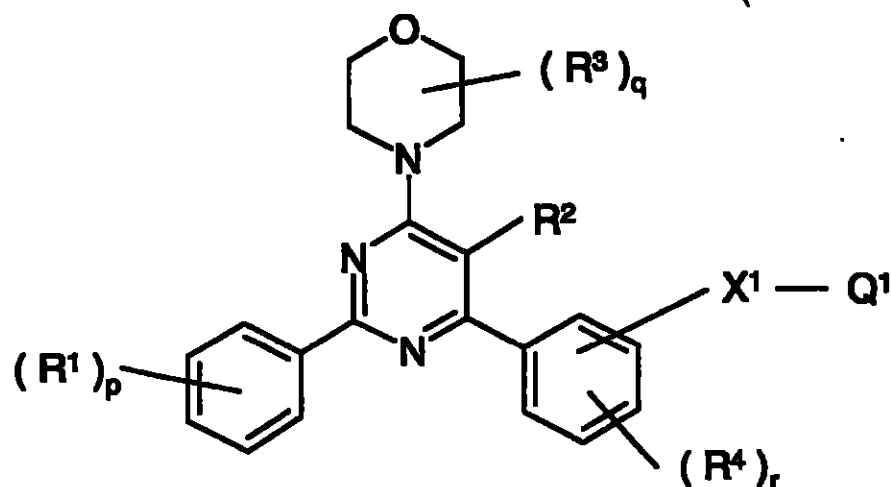
Los compuestos de la presente invención son igualmente útiles en inhibir la proliferación celular incontrolada que surge de varias

137

enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades fibróticas (por ejemplo cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, psoriasis, hipertrofia prostática benigna (BPH), reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedades de los vasos sanguíneos (por ejemplo aterosclerosis y restenosis), asma alérgico, diabetes insulino dependiente, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

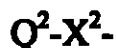
Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen potente actividad inhibidora contra las enzimas PI3K de la clase I, particularmente contra las enzimas PI3K de la clase Ia, mientras poseen una actividad inhibidora menos potente contra enzimas de tirosina cinasa tales como las tirosina cinasas de receptor, por ejemplo la tirosina cinasa de receptor EGF y/o la tirosina cinasa de receptor VEGF, o contra tirosina cinasas de no receptor tales como Src. Más aún, ciertos compuestos de la presente invención, poseen una potencia sustancialmente mejor contra las enzimas PI3K de la clase I, particularmente contra las enzimas PI3K de la clase Ia, que contra la tirosina cinasa de receptor EGF o la tirosina cinasa de receptor VEGF o la tirosina cinasa de no receptor Src. Tales compuestos poseen suficiente potencia contra las enzimas PI3K de la clase I, de modo que pueden usarse en una cantidad suficiente para inhibir las enzimas PI3K de la clase I, particularmente para inhibir las enzimas PI3K de la clase Ia, demostrando al mismo tiempo poca actividad contra la tirosina cinasa de receptor EGF o la tirosina cinasa de receptor VEGF o la tirosina cinasa de no receptor Src.

De acuerdo con un aspecto de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I



en donde p es 1, 2 ó 3;

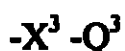
cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, N(R⁵)CON(R⁵), SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, OC(R⁵)₂, SC(R⁵)₂ y N(R⁵)C(R⁵)₂, en donde R⁵ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q² es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo,

heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o $(R^1)_p$ es (1-3C)alquilendioxi,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilureido, N'-(1-6C)alquilureido, N,N-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N,N'-tri-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X³ es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁶), CO, CH(OR⁶), CON(R⁶), N(R⁶)CO, N(R⁶)CON(R⁶), SO₂N(R⁶), N(R⁶)SO₂, C(R⁶)₂O, C(R⁶)₂S y C(R⁶)₂N(R⁶), en donde R⁶ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q³ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

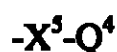
y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-

140

6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquilureido, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^8), en donde R^8 es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R^7 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N'*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo o *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^9), en donde R^9 es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q^4 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxí, (1-8C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R^{10}), CO, CH(OR¹⁰), CON(R^{10}), N(R^{10})CO, N(R^{10})CON(R^{10}), SO₂N(R^{10}), N(R^{10})SO₂, CH=CH y C≡C en donde R^{10} es hidrógeno o (1-8C)alquilo;

R^2 es hidrógeno o (1-8C)alquilo;

141

q es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada grupo R^3 , que puede ser el mismo o diferente, es (1-8C)alquilo o un grupo de la fórmula:



en donde X^6 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{12}), en donde R^{12} es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R^{11} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo;

r es 0, 1 ó 2;

cada grupo R^4 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino;

X^1 se selecciona de CO, N(R^{13})CO, CON(R^{13}), N(R^{13})CON(R^{13}), N(R^{13})COC(R^{13})₂O, N(R^{13})COC(R^{13})₂S, N(R^{13})COC(R^{13})₂N(R^{13}) y N(R^{13})COC(R^{13})₂N(R^{13})CO, en donde R^{13} es hidrógeno o (1-8C)alquilo; y

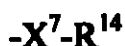
Q^1 es hidrógeno (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N'*-(1-6C)alquilureido-

(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcanosulfonilamino-(1-6C)alquilo o *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino-(1-6C)alquilo, o Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q^1 lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-

(1-6C)alquilureido, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{15}), en donde R^{15} es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R^{14} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q^5 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxí, (1-8C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo, y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en el grupo Q^1 se separan opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R^{16}), N(R^{16})CO, CON(R^{16}), N(R^{16})CON(R^{16}), CO, CH(OR¹⁶), N(R^{16})SO₂, SO₂N(R^{16}), CH=CH y C≡C en donde R^{16} es hidrógeno o (1-8C)alquilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

En esta especificación el término genérico "(1-8C)alquilo" incluye los dos grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y *terc*-butilo, y además grupos (3-8C)cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y también grupos (3-6C)cicloalquil-(1-2C)alquilo tales como ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclohexiletilo. No obstante, las

referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para la versión de cadena recta únicamente; las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicos para la versión de cadena ramificada únicamente y las referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicos para ese anillo de 5 miembros únicamente. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo (1-6C)alcoxi incluye grupos (3-6C)cicloalquiloxi y grupos (3-5C)cicloalquil-(1-2C)alcoxi, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, 2-ciclobutiletoxi y ciclopentilmetoxi; (1-6C)alquilamino incluye grupos (3-6C)cicloalquilamino y grupos (3-5C)cicloalquil-(1-2C)alquilamino, por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclohexilamino, ciclopropilmetilamino, 2-ciclopropiletilamino, ciclobutilmetilamino, 2-ciclobutiletilamino y ciclopentilmetilamino; y di-[(1-6C)alquil]amino incluye grupos di-[(3-6C)cicloalquil]amino y grupos di-[(3-5C)cicloalquil-(1-2C)alquil]amino, por ejemplo dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, *N*-ciclopropil-*N*-metilamino, *N*-ciclobutil-*N*-metilamino, *N*-ciclohexil-*N*-etilamino, *N*-ciclopropilmetil-*N*-metilamino, *N*-(2-ciclopropiletil)-*N*-metilamino y *N*-ciclopentilmetil-*N*-metilamino.

Hay que entender que, en la medida en que algunos de los compuestos de Fórmula I definidos arriba pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica similar, que posea la actividad mencionada anteriormente. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Análogamente, la actividad ya mencionada puede evaluarse usando las técnicas estándar de laboratorio mencionadas más adelante.

Hay que entender que ciertos compuestos de Fórmula I, definidos anteriormente, pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. En particular, el tautomerismo puede afectar grupos heterocíclicos en los grupos R^1 y Q^1 que llevan sustituyentes 1 ó 2 oxo o tioxo. Hay que entender que la presente invención incluye en su definición cualquier forma tautomérica tal, o su mezcla, que posea la actividad ya mencionada y no se limita meramente a una forma tautomérica cualquiera, utilizada en los dibujos de las fórmulas o nombrada en los Ejemplos.

Hay que entender que el grupo $-X^1-Q^1$ puede localizarse en cualquier posición disponible en el grupo fenilo que se ubica en la posición 4 en el anillo de pirimidina. Convenientemente, el grupo $-X^1-Q^1$ se localiza en la posición 3 ó 4 en dicho grupo fenilo. Más convenientemente, el grupo $-X^1-Q^1$ se localiza en la posición 3 en dicho grupo fenilo.

Hay que entender además que cualquier grupo R^1 que esté presente en el grupo fenilo que se localiza en la posición 2 en el anillo de pirimidina puede ubicarse en cualquier posición disponible en dicho grupo fenilo. Cuando están presentes multiples grupos R^1 , los grupos R^1 pueden ser los mismos o diferentes. Convenientemente, hay un solo grupo R^1 . Más convenientemente, el solo grupo R^1 se localiza en la posición 3 en dicho grupo fenilo.

Hay que entender asimismo que cualquier grupo R^3 que pueda estar presente en el grupo morfolinilo se localiza en la posición 6 en el anillo de pirimidina puede ubicarse en cualquier posición disponible en dicho grupo morfolinilo. Convenientemente, hay un solo grupo R^3 . Más convenientemente, no está presente un grupo R^3 ($q=0$).

Hay que entender también que cualquier grupo R^4 que pueda estar presente en el grupo fenilo, que se localiza en la posición 4 en el anillo de pirimidina, puede ubicarse en cualquier posición disponible en dicho grupo fenilo. Convenientemente, hay un solo grupo R^4 . Más convenientemente, no está presente un grupo R^4 ($r=0$).

Valores apropiados de los radicales genéricos indicados más arriba incluyen los expuestos a continuación.

Un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 a Q^5) cuando es arilo o para el grupo arilo dentro de un grupo 'Q' es, por ejemplo, fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

Un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 ó Q^3) cuando es (3-8C)cicloalquilo o para el grupo (3-8C)cicloalquilo dentro de un grupo 'Q' es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo o ciclooctilo y un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 ó Q^3) cuando es (3-8C)cicloalquenilo o para el grupo (3-8C)cicloalquenilo dentro de un grupo 'Q' es, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo o ciclooctenilo.

Un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 a Q^5) cuando es heteroarilo o para el grupo heteroarilo dentro de un grupo 'Q' es, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, aromático, o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros con hasta cinco heteroátomos del anillo, seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo o naftiridinilo.

Un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (Q^1 a Q^5) cuando es heterociclilo o para el grupo heterociclilo dentro de un grupo 'Q' es, por ejemplo, un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente saturado, no aromático, con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo,

homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo o tetrahidropirimidinilo, preferiblemente tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, indolinilo o isoindolinilo. Un valor apropiado para tal grupo que lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxo-1,4-dihidropiridinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Un valor apropiado para un grupo 'Q' cuando es heteroaril-(1-6C)alquilo es, por ejemplo, heteroarilmetilo, 2-heteroariletilo y 3-heteroarilpropilo. La invención comprende valores correspondientes apropiados para los grupos 'Q' cuando, por ejemplo, en lugar de un grupo heteroaril-(1-6C)alquilo, está presente un grupo aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo o heterocicli-(1-6C)alquilo.

Valores apropiados para cualquiera de los grupos 'R' (R^1 a R^{13}) o para varios grupos dentro de un sustituyente R^1 , R^3 o R^4 , o para Q^1 , o para varios grupos en Q^1 incluyen:

para halógeno	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para (1-8C)alquilo:	metilo, etilo, propilo, isopropilo, <i>terc</i> -butilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 2-ciclopropiletilo;
para (1-6C)alquilo:	metilo, etilo, propilo, isopropilo y <i>terc</i> -butilo;
para (2-8C)alquenilo:	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para (2-8C)alquinilo:	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para (1-6C)alcoxi:	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para (2-6C)alqueniloxi:	viniloxi y aliloxi;

para (2-6C)alquiniilo:	etinilo y 2-propinilo;
para (1-6C)alquilitio:	metilitio, etilitio y propilitio;
para (1-6C)alquilsulfinilo:	metilsulfinilo y etilsulfinilo;
para (1-6C)alquilsulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
para (1-6C)alquilamino:	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
para di-[(1-6C)alquil]amino:	dimetilamino, dietilamino, <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilamino y diisopropilamino;
para (1-6C)alcoxicarbonilo:	metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo y <i>tert</i> -butoxicarbonilo;
para <i>N</i> -(1-6C)alquilcarbamoilo:	<i>N</i> -metilcarbamoilo, <i>N</i> -etilcarbamoilo y <i>N</i> -propilcarbamoilo;
para <i>N,N</i> -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo:	<i>N,N</i> -dimetilcarbamoilo, <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilcarbamoilo y <i>N,N</i> -dietilcarbamoilo;
para (2-6C)alcanoilo:	acetilo, propionilo e isobutirilo;
para (2-6C)alcanoilo:	acetoxi y propionilo;
para (2-6C)alcanoilamino:	acetamido y propionamido;
para <i>N</i> -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino:	<i>N</i> -metilacetamido y <i>N</i> -metilpropionamido;
para (3-6C)alquenoilamino:	acrilamido, metacrilamido y crotonamido;
para <i>N</i> -(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino:	<i>N</i> -metilacrilamido y <i>N</i> -metilcrotonamido;
para (3-6C)alquinoilamino:	propiolamido;
para <i>N</i> -(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino:	<i>N</i> -metilpropiolamido;
para <i>N'</i> -(1-6C)alquilureido:	<i>N'</i> -metilureido y <i>N'</i> -etilureido;
para <i>N',N'</i> -di-[(1-6C)alquil]ureido:	<i>N',N'</i> -dimetilureido y <i>N'</i> -metil- <i>N'</i> -etilureido;
para <i>N</i> -(1-6C)alquilureido:	<i>N</i> -metilureido y <i>N</i> -etilureido;
para <i>N,N'</i> -di-[(1-6C)alquil]	<i>N,N'</i> -dimetilureido, <i>N</i> -metil- <i>N'</i> -etilureido

ureido:	y <i>N</i> -etil- <i>N'</i> -metilureido;
para <i>N,N,N'</i> -di-[(1-6C)alquil]	<i>N,N,N'</i> -trimetilureido, <i>N</i> -etil- <i>N',N'</i> -
ureido:	dimetilureido y <i>N</i> -metil- <i>N',N'</i> -
	dietilureido;
para <i>N</i> -(1-6C)alquilsulfamoilo:	<i>N</i> -metilsulfamoilo y <i>N</i> -etilsulfamoilo;
para <i>N,N</i> -di-[(1-6C)alquil]	<i>N,N</i> -dimetilsulfamoilo;
sulfamoilo:	
para (1-6C)alcanosulfonilamino:	metansulfonilamino y etansulfonilamino;
para <i>N</i> -(1-6C)alquil-(1-6C)	<i>N</i> -metilmetansulfonilamino y <i>N</i> -
alcanosulfonilamino:	metiletansulfonilamino;
para halógeno-(1-6C)alquilo:	clorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 1-
	cloroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-
	trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-
	cloropropilo, 3,3-difluoropropilo y 3,3,3-
	trifluoropropilo;
para hidroxí-(1-6C)alquilo:	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-
	hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
para mercapto-(1-6C)alquilo:	mercaptometilo, 2-mercaptoetilo, 1-
	mercaptoetilo y 3-mercaptopropilo;
para (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo:	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo,
	2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-
	metoxipropilo;
para (1-6C)alquiltio-(1-	metiltiométilo, etiltiométilo, 2-
6C)alquilo:	metiltioetilo, 1-metiltioetilo y 3 -
	metiltiopropilo;
para (1-6C)alquilsulfinil-(1-	metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, 2-
6C)alquilo:	metilsulfiniletilo, 1-metilsulfiniletilo y 3-
	metilsulfinilpropilo;
para (1-6C)alquilsulfonil-(1-	metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, 2-
6C)alquilo:	metilsulfoniletilo, 1-metilsulfoniletilo y 3-
	metilsulfonilpropilo;

para ciano-(1-6C)alquilo:	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para amino-(1-6C)alquil:	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 1-aminopropilo y 5-aminopropilo;
para (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo:	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
para di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo:	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;
para (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo:	acetamidometilo, propionamidometilo y 2-acetamidoetilo y 1-acetamidoetilo;
para <i>N</i> -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo:	<i>N</i> -metilacetamidometilo, <i>N</i> -metilpropionamidometilo, 2-(<i>N</i> -metilacetamido)etilo y 1-(<i>N</i> -metilacetamido)etilo;
para (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo:	metoxycarbonilaminometilo, <i>tert</i> -butoxicarbonilaminometilo y 2-metoxycarbonilaminoetilo.
para <i>N'</i> -(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo:	<i>N'</i> -metilureidometilo, 2-(<i>N'</i> -metilureido)etilo y 1-(<i>N'</i> -metilureido)etilo;
para <i>N,N'</i> -di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo:	<i>N,N'</i> -dimetilureidometilo, 2-(<i>N,N'</i> -dimetilureido)etilo y 1-(<i>N,N'</i> -dimetilureido)etilo;
para <i>N</i> -(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo:	<i>N</i> -metilureidometilo, 2-(<i>N</i> -metilureido)etilo y 1-(<i>N</i> -metilureido)etilo;

para *N,N'*-di-[(1-*C*)alquil]ureido-*N,N'*-dimetilureidometilo, 2-(*N,N'*-
(1-6*C*)alquilo: dimetilureido)etilo y 1-(*N,N'*-
dimetilureido)etilo;

para *N,N',N'*-di-[(1-6*C*)alquil] *N,N',N'*-trimetilureidometilo, 2-(*N,N',N'* -
ureido-(1-6*C*)alquilo: trimetilureido)etilo y 1-(*N,N',N'*-
trimetilureido)etilo;

para (1-6*C*)alcanosulfonilamino- metanosulfonilaminometilo, 2-
(1-6*C*)alquilo: (metanosulfonilamino)etilo y 1-
(metanosulfonilamino)etilo; y

para *N*-(1-6*C*)alquil-(1-6*C*) *N*-metilmetanosulfonilaminometilo, 2-(*N*-
alcanosulfonilamino-(1-6*C*) metilmetanosulfonilamino)etilo y 1-(*N*-
alquilo: metilmetanosulfonilamino)etilo.

Un valor apropiado de (R^1)_p cuando es un grupo (1-3*C*)alquilendioxi es, por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi, isopropilendioxi o etilendioxi y sus átomos de oxígeno ocupan posiciones de anillo adyacentes.

Cuando, como se define anteriormente, un grupo R^1 forma un grupo de la fórmula Q^2-X^2 - y, por ejemplo, X^2 es un grupo enlazante $OC(R^5)_2$, es el átomo de carbono, no el átomo de oxígeno, del grupo enlazante $OC(R^5)_2$ el cual se une al anillo de fenilo y el átomo de oxígeno se une al grupo Q^2 . De manera similar, cuando, por ejemplo un grupo CH_3 dentro de un sustituyente R^1 lleva un grupo de la fórmula $-X^3-Q^3$ y, por ejemplo, X^3 es un grupo enlazante $C(R^6)_2O$, es el átomo de carbono, no el átomo de oxígeno, del grupo enlazante $C(R^6)_2O$, el cual se une al grupo CH_3 y el átomo de oxígeno se enlaza al grupo Q^3 .

Como se define anteriormente, átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6*C*)alquileo dentro de un sustituyente R^1 pueden separarse opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo tal como O, $CON(R^{10})$ ó $C\equiv C$. Por ejemplo, la inserción de un átomo O en la cadena alquileo en un grupo 4-metoxibutoxi da lugar a, por ejemplo, un grupo 2-(2-metoxietoxi)etoxi, por ejemplo, inserción de un grupo $C\equiv C$ en la cadena

152

etileno en un grupo 2-hidroxietoxi da lugar a un grupo 4-hidroxibut-2-iniloxi y, por ejemplo, la inserción de un grupo CONH en la cadena etileno en un grupo 3-metoxipropoxi da lugar a, por ejemplo, un grupo 2-(2-metoxiacetamido)etoxi.

Cuando, como se define anteriormente, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ dentro de un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo, hay apropiadamente 1 sustituyente halógeno o (1-8C)alquilo presentes en cada dicho grupo CH, hay apropiadamente 1 ó 2 sustituyentes presentes en cada dicho grupo CH₂ y hay apropiadamente 1, 2 ó 3 sustituyentes tales presentes en cada dicho grupo CH₃.

Cuando, como se define anteriormente, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ dentro de un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente como se define anteriormente; sustituyentes R¹ apropiados así formados incluyen, por ejemplo, grupos (1-8C)alquilo hidroxí-sustituídos tales como hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo, grupos (1-6C)alcoxi hidroxí-sustituídos tales como 2-hidroxipropoxi y 3-hidroxipropoxi, grupos (1-6C)alcoxi (1-6C)alcoxi-sustituídos tales como 2-metoxietoxi y 3-etoxipropoxi, grupos amino-(2-6C)alcoxi hidroxí-sustituídos tales como 3-amino-2-hidroxipropoxi, grupos (1-6C)alquilamino-(2-6C)alcoxi hidroxí-sustituídos tales como 2-hidroxí-3-metilaminopropoxi, grupos di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alcoxi hidroxí-sustituídos tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropoxi, grupos amino-(2-6C)alquilamino hidroxí-sustituídos tales como 3-amino-2-hidroxipropilamino, grupos (1-6C)alquilamino-(2-6C)alquilamino hidroxí-sustituídos tales como 2-hidroxí-3-metilaminopropilamino y grupos di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alquilamino hidroxí-sustituídos tales como 3-dimetilamino-2-hidroxipropilamino.

Hay que entender igualmente que cuando, como se define más arriba, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente como se define más arriba, tal sustituyente opcional puede estar presente en un grupo

153

CH, CH₂ o CH₃ en los sustituyentes ya definidos que pueden estar presentes en un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹. Por ejemplo, si R¹ incluye un grupo arilo o heteroarilo, que se sustituye por un grupo (1-8C)alquilo, el grupo (1-8C)alquilo puede sustituirse opcionalmente en un grupo CH, CH₂ o CH₃ en él por uno de los sustituyentes ya definidos para ello. Por ejemplo, si R¹ incluye un grupo heteroarilo que se sustituye, por ejemplo, por un grupo (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, el grupo terminal CH₃ del grupo (1-6C)alquilamino puede sustituirse además, por ejemplo, por un grupo (1-6C)alquilsulfonilo o un grupo (2-6C)alcanoilo. Por ejemplo, el grupo R¹ puede ser un grupo heteroarilo tal como un grupo tienilo, que se sustituye por un grupo *N*-(2-metilsulfoniletil)aminometilo de modo que R¹ es, por ejemplo, un grupo 5-[*N*-(2-metilsulfoniletil)aminometil]tien-2-ilo. Asimismo, por ejemplo, si R¹ incluye un grupo heterociclilo tal como un grupo piperidinilo o piperazinilo, que se sustituye por un átomo de nitrógeno del mismo, por ejemplo, por un grupo (2-6C)alcanoilo, el grupo terminal CH₃ del grupo (2-6C)alcanoilo puede sustituirse aún por, por ejemplo, un grupo di-[(1-6C)alquil]amino. Por ejemplo, el grupo R¹ puede ser un grupo *N*-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-4-ilo o un grupo 4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo.

Consideraciones similares se aplican a las uniones y sustituciones en el grupo -X¹-Q¹. Por ejemplo, cuando, como se define más arriba, cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente, como se define más arriba, grupos Q¹ apropiados así formados incluyen, por ejemplo, grupos amino-(1-6C)alquilo hidroxisustituídos tales como 1-amino-2-hidroxietilo o 1-amino-2-hidroxipropilo, grupos amino-(1-6C)alquilo (1-6C)alcoxisustituídos tales como 1-amino-2-metoxietilo, un grupo heteroarilo (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo-sustituído tal como un grupo 5-[*N*-(2-metilsulfoniletil)aminometil]tien-2-ilo, y un grupo heterocíclico (2-6C)alcanoilo-sustituído tal como un grupo *N*-(2-dimetilaminoacetil)piperidin-4-ilo o un grupo 4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-ilo.

154

Una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I, que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietyl)amina. Otra sal apropiada, farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal formada en el cuerpo humano o animal luego de la administración de un compuesto de la Fórmula I.

Un solvato apropiado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato o un tri-hidrato o, cantidad alternativa de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de un profármaco, que es un compuesto que se descompone en el cuerpo humano o animal para libera un compuesto de la invención. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Un profármaco puede formarse cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente apropiado, al cual puede unirse un grupo modificador de propiedades. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster disociable *in vivo*, que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxil en un compuesto de la Fórmula I y derivados de amida disociable *in vivo*, que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la Fórmula I.

Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de la Fórmula I, como se define más arriba, cuando se hacen disponibles por síntesis orgánicas y, cuando se hacen disponibles, en el cuerpo humano

155

o animal mediante disociación de su profármaco. En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la Fórmula I, que se producen por medios sintéticos orgánicos, así como aquellos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, que es un compuesto de la Fórmula I, puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente. Un profármaco apropiado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es uno que se basa en un juicio médico razonable como adecuado para administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Se han descrito varias formas de profármaco, por ejemplo en los siguientes documentos:-

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews. 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco apropiado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster disociable *in vivo* del mismo. Un éster disociable *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable, que se disocia en el cuerpo animal o humano para producir el ácido original. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen (1-6C)alquilésteres

156

tales como metilo, etilo y *terc*-butilo, (1-6C)alcoximetilésteres tales como metoximetilésteres, (1-6C)alcanoiloximetilésteres tales como pivaloiloximetilésteres, 3-ftalidilésteres, (3-8C)cicloalquilcarboniloxi-(1-6C)alquilésteres tales como ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxietilésteres, 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilésteres tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilésteres y (1-6C)alcoxycarboniloxi-(1-6C)alquilésteres tales como metoxycarboniloximetil- y 1-metoxycarboniloxietilésteres.

Un profármaco apropiado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, que posee un grupo hidroxilo, es, por ejemplo, un éster dissociable *in vivo* o éter del mismo. Un éster dissociable *in vivo* o éter de un compuesto de la Fórmula I, que contiene un grupo hidroxilo, es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable o éter, que se disocia en el cuerpo animal o humano para producir el compuesto hidroxilo original. Grupos apropiados formadores de éster farmacéuticamente aceptable para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluidos ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos apropiados formadores de éster farmacéuticamente aceptable para un grupo hidroxilo incluyen grupos (1-10C)alcanoilotaes como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos (1-10C)alcoxycarbonilo tales como grupos etoxycarbonilo, *N,N*-[di-(1-4C)alquil]carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(1-4C)alquilpiperazin-1-ilmetilo. Grupos apropiados formadores de éter farmacéuticamente aceptable para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

Un profármaco apropiado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, que posee un grupo carboxi, es, por ejemplo, una amida dissociable *in vivo* del mismo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoníaco, una (1-4C)alquilamina tal como

158

metilamina, una di-(1-4C)alquilamina tal como dimetilamina, *N*-etil-*N*-metilamina o dietilamina, una (1-4C)alcoxi-(2-4C)alquilamina tal como 2-metoxietilamina, una fenil-(1-4C)alquilamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster del mismo.

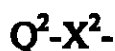
Un profármaco apropiado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, que posee un grupo amino, es, por ejemplo, un derivado de amida dissociable *in vivo* del mismo. Amidas apropiadas farmacéuticamente aceptables de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos (1-10C)alcanoilo tal como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituido. Ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(1-4C)alquilpiperazin-1-ilmetilo.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I pueden ejercerse en parte por uno o más metabolitos que se forman en el cuerpo animal o humano luego de la administración de un compuesto de la Fórmula I. Como se establece anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I pueden ejercerse asimismo mediante metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I como se define más arriba en donde *p* es 1, 2 ó 3;

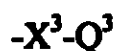
cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, *N'*-(1-

6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, N(R⁵)CON(R⁵), SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, OC(R⁵)₂, SC(R⁵)₂ y N(R⁵)C(R⁵)₂, en donde R⁵ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q² es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo, o (R¹)_p es (1-3C)alquilendioxi,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquilureido, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁶), CO, CH(OR⁶), CON(R⁶), N(R⁶)CO, N(R⁶)CON(R⁶), SO₂N(R⁶), N(R⁶)SO₂, C(R⁶)₂O, C(R⁶)₂S y C(R⁶)₂N(R⁶), en donde R⁶ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q³ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo,

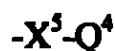
159

heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilureido, N'-(1-6C)alquilureido, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N',N'-tri-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N'-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁴ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R⁸), en donde R⁸ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R⁷ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, N'-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo o N,N',N'-tri-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁵ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R⁹), en donde R⁹ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q⁴ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-

160

6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxí, (1-8C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en un sustituyente R¹ se separan opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁰), CO, CH(OR¹⁰), CON(R¹⁰), N(R¹⁰)CO, N(R¹⁰)CON(R¹⁰), SO₂N(R¹⁰), N(R¹⁰)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R¹⁰ es hidrógeno o (1-8C)alquilo;

R² es hidrógeno o (1-8C)alquilo;

q es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada grupo R³, que puede ser el mismo o diferente, es (1-8C)alquilo o un grupo de la fórmula:



en donde X⁶ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹²), en donde R¹² es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R¹¹ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo;

r es 0, 1 ó 2;

cada grupo R⁴, que puede ser el mismo o diferente, se seleccionan de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxí, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilureido, N,N-di-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilureido, N,N-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N,N-tri-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino;

101

X^1 se selecciona de $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ y $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, en donde R^{13} es hidrógeno o (1-8C)alquilo; y

Q^1 es (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N'*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcanosulfonilamino-(1-6C)alquilo o *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino-(1-6C)alquilo, o Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicli-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH , CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1 lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH , CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxí, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

162

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N'-(1-6C)alquilureido, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilureido, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N,N'-tri-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁵), en donde R¹⁵ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R¹⁴ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,

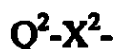
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹ se separan opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R¹⁶), N(R¹⁶)CO, CON(R¹⁶), N(R¹⁶)CON(R¹⁶), CO, CH(OR¹⁶), N(R¹⁶)SO₂, SO₂N(R¹⁶), CH=CH y C≡C en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-8C)alquilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Compuestos novedosos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de pirimidina de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos o profármacos, en donde, a

menos que se indique lo contrario, cada uno de p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 , X^1 y Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente o en los párrafos siguiente (a) a (rr):-

(a) p es 1, 2 ó 3, y cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N -(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, N -(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, N -(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, N -(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, S, $N(R^3)$, CO, en donde R^3 es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q^2 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o $(R^1)_p$ es (1-3C)alquilendioxi,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N -(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N -(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N -(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N -(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

(b) p es 1 ó 2, y cada grupo R¹, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, (2-6C)alcanoilamino y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino;

(c) p es 1 ó 2, y cada grupo R¹, que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, etinilo, 2-propinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, acetamido, propionamido, N-metilacetamido, N-metilpropionamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1-metiletilo, 2-hidroxipropilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 1-amino-1-metiletilo, 2-aminoetilo, 2-amino-1-metiletilo, 2-aminopropilo, 2-amino-1,1-dimetiletilo, 2-amino-2-metilpropilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 1-metilamino-1-metiletilo, 2-metilaminoetilo, 2-metilamino-1-metiletilo, 2-

103

metilaminopropilo, 2-metilamino-1,1-dimetiletilo, 2-metilamino-2-metilpropilo, acetamidometilo, 1-acetamidoetilo, 1-acetamido-1-metiletilo, 2-acetamidoetilo, 2-acetamido-1-metiletilo, 2-acetamidopropilo, 2-acetamido-1,1-dimetiletilo y 2-acetamido-2-metilpropilo;

(d) p es 1 ó 2, y un primer grupo R^1 se selecciona de hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, acetamido, propionamido, *N*-metilacetamido, *N*-metilpropionamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, aminometilo, 1-aminoetilo, 1-amino-1-metiletilo, metilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 1-metilamino-1-metiletilo, acetamidometilo, 1-acetamidoetilo y 1-acetamido-1-metiletilo, y el segundo grupo opcional R^1 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, vinilo, alilo, etinilo, 2-propinilo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;

(e) p es 1 ó 2, y un primer grupo R^1 se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, propionamido, *N*-metilacetamido, *N*-metilpropionamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, y el segundo grupo opcional R^1 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

(f) p es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 3 ó 4 en el grupo fenilo y se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo;

(g) p es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 3 en el grupo fenilo y se selecciona de hidroxilo e hidroximetilo;

(h) R^2 es hidrógeno metilo, etilo o propilo;

(i) R^2 es hidrógeno o metilo;

(j) R^2 es hidrógeno;

(k) q es 0;

(l) q es 1, 2 ó 3 y cada grupo R^3 , que puede ser el mismo o diferente, es metilo, etilo o propilo;

(m) q es 1 y el grupo R^3 es metilo;

(n) r es 0;

- (o) r es 1 ó 2 y cada grupo R^4 , que puede ser el mismo o diferente, se seleccionan de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilamino y *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino;
- (p) r es 0 ó r es 1 ó 2 y cada grupo R^4 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- (q) r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino;
- (r) r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro y metilo;
- (s) el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3 ó 4;
- (t) el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3;
- (u) el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 4;
- (v) X^1 se selecciona de $\cdot N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ y $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, en donde R^{13} es hidrógeno o (1-8C)alquilo;
- (w) X^1 se selecciona de CO , $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ y $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, en donde R^{13} es hidrógeno o (1-8C)alquilo;
- (x) X^1 se selecciona de $NHCO$, $NHCONH$, $NHCOCH_2O$, $NHCOCH_2NH$ y $NHCOCH_2NHCO$;
- (y) X^1 se selecciona de CO , $NHCO$, $N(Me)CO$, $CONH$, $CON(Me)$, $NHCONH$, $NHCOCH_2O$, $NHCOCH_2NH$ y $NHCOCH_2NHCO$;
- (z) X^1 se selecciona de $NHCO$, $NHCONH$ y $NHCOCH_2O$;
- (aa) X^1 se selecciona de $NHCO$, $N(Me)CO$, $CONH$, $CON(Me)$, $NHCONH$ y $NHCOCH_2O$;
- (bb) X^1 es $NHCO$;
- (cc) X^1 es $NHCO$ o $N(Me)CO$;
- (dd) X^1 es $CONH$;
- (ee) X^1 es $CONH$ o $CON(Me)$;
- (ff) X^1 es CO ;

167

(gg) Q¹ es (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, o Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxí, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxí, amino, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁷ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁵), en donde R¹⁵ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R¹⁴ es hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,

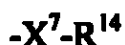
y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

(hh) Q¹ es (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-

(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, o Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q^1 lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino y *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, carbamoilo, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{15}), en donde R^{15} es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R^{14} es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q^5 es heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, (1-8C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

(ii) Q¹ es (1-8C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, o Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, hidroxi, amino, (1-8C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X⁷ es un enlace directo y R¹⁴ es hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo;

(jj) Q¹ es (1-8C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, o Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

190

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo ene. grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxí, amino, (1-8C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, hidroxí-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo;

(kk) Q¹ es (1-8C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, o Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxí, amino, ciano, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoilamino y *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxí, amino, carbamoilo, (1-8C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, hidroxí-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo y heterociclil-(1-6C)alquilo;

(ll) Q¹ es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-

12/171

dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo o 5-dietilaminopentilo, o Q¹ es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, furilmetilo, tienilmetilo, oxazolilmetilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, piridilmetilo, pirimidinilmetilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidropiridinilo, tetrahydrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrotiopiranilmetilo, pirrolinilmetilo, pirrolidinilmetilo, imidazolidinilmetilo, pirazolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, tetrahydro-1,4-tiazinilmetilo, 2-(tetrahydro-1,4-tiazinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, homopiperazinilmetil o 2-azabicyclo[2.2.1]heptilmetilo,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metilamino, dimetilamino, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo y 2-dimetilaminoetilo;

(mm) Q¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, alilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 1-ciano-1-metiletilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-

172

etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, 1-isopropil-1-metilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, 5-dietilaminopentilo, 2-metilsulfoniletilo, 3-metilsulfonilpropilo, acetamidometil o 1-acetamidoetilo, o Q¹ es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furilmetilo, 2-furiletilo, tienilmetilo, 2-tieniletilo, oxazolilmetilo, 2-oxazoliletilo, isoxazolilmetilo, 2-isoxazoliletilo, imidazolilmetilo, 2-imidazoliletilo, pirazolilmetilo, 2-pirazoliletilo, tiazolilmetilo, 2-tiazoliletilo, triazolilmetilo, 2-triazoliletilo, oxadiazolilmetilo, 2-oxadiazoliletilo, tiadiazolilmetilo, 2-tiadiazoliletilo, tetrazolilmetilo, 2-tetrazoliletilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, pirazinilmetilo, 2-piraziniletilo, piridazinilmetilo, 2-piridaziniletilo, pirimidinilmetilo, 2-pirimidiniletilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidino, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidropiridinilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrotiopiranilmetilo, 1,3-dioxolanilmetilo, 1,4-dioxanilmetilo, pirrolinilmetilo, pirrolidinilmetilo, imidazolidinilmetilo, pirazolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, tetrahidro-1,4-tiazinilmetilo, 2-(tetrahidro-1,4-tiazinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, homopiperazinilmetilo o 2-azabicyclo[2.2.1]heptilmetilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carboxilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino,

metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, acetamido, propionamido y *N*-metilacetamido,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, metilamino, dimetilamino, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, cianometilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo y homopiperazinilmetilo;

(nn) Q¹ es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo o 5-dimetilaminopentilo, o Q¹ es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilmetilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidro-2H-pirano, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, homopiperazinilmetilo o 2-azabicyclo[2.2.1]heptilmetilo,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino y cualquier arilo similar, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva

opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo;

(oo) Q¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, alilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 1-ciano-1-metiletilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, 5-dietilaminopentilo, 2-metilsulfonietil o acetamidometilo, o Q¹ es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furilmetilo, tienilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, imidazolilmetilo, 2-imidazoliletilo, pirazolilmetilo, tiazolilmetilo, triazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, tetrazolilmetilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, pirazinilmetilo, 2-piraziniletilo, piridazinilmetilo, 2-piridaziniletilo, pirimidinilmetilo, 2-pirimidiniletilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, azetidino, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrofuranylmetilo, tetrahidropiranylmetilo, 1,3-dioxolanilmetilo, 1,4-dioxanilmetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo u homopiperazinilmetilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carbamilo, metoxi,

etoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, acetamido y *N*-metilacetamido, y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino y cualquier arilo similar, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de hidroximetilo, metoximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo;

(pp) el grupo X¹-Q¹ es un grupo α -amino carboxamido;

(qq) el grupo X¹-Q¹ es un grupo α -amino carboxamido de ocurrencia natural; y

(rr) el grupo X¹-Q¹ se selecciona de glicilamino, sarcosilamino, (*N,N*-dimetilglicil)amino, glicilglicilamino, L-alanilamino, 2-metilalanilamino, (*N*-metilalanil)amino, (2*S*)-2-aminobutanoilamino, L-valilamino, (*N*-metil-1-valil)amino, 2-aminopent-4-inoilamino, 2-aminopentanoilamino, L-isoleucilamino, L-leucilamino, 2-metil-1-leucilamino, (*N*-metil-1-leucil)amino, serilamino, (*O*-metil-1-seril)amino, (*N*-metil-1-seril)amino, (*O*-metil-1-homoseril)amino, L-treonilamino, (*S*-metil-1-cisteinil)amino, (*S*-metil-1-homocisteinil)amino, L-metionilamino, (*N*-metil-1-lisil)amino, (*N*-metil-1-ornitil)amino, D-asparaginilamino, D-glutaminilamino, L-tirosilamino, prolilamino e histidilamino.

Un compuesto particular de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 ó 2, y un primer grupo R¹ se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, propionamido, *N*-metilacetamido, *N*-metilpropionamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, y el segundo grupo opcional R¹ se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

126

R^2 es hidrógeno o metilo;

q es 0 ó q es 1 y el grupo R^3 es metilo;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino; el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3;

X^1 se selecciona de $NHCO$, $NHCONH$, $NHCOCH_2O$, $NHCOCH_2NH$ y $NHCOCH_2NHCO$; y

Q^1 es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 2-amino-2-metilpropilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo o 5-dimetilaminopentilo, o Q^1 es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilmetilo, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, indolionilo, isoindolinilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, piperidiniloximetilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo, homopiperazinilmetilo o 2-azabicyclo[2.2.1]heptilmetilo,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamina y cualquier arilo similar, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado de aminometilo, metilaminometilo y dimetilaminometilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 ó 2, y un primer grupo R^1 se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, propionamido, *N*-metilacetamido, *N*-metilpropionamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, y el segundo grupo opcional R^1 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

R^2 es hidrógeno o metilo;

q es 0 ó q es 1 y el grupo R^3 es metilo;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro y metilo;

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3 ó 4;

X^1 se selecciona de CO, NHCO, N(Me)CO, CONH, CON(Me), NHCONH, NHCOCH₂O, NHCOCH₂NH y NHCOCH₂NHCO; y

Q^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, alilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 1-ciano-1-metiletilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, 5-dietilaminopentilo, 2-metilsulfonietil o acetamidometilo, o Q^1 es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furilmetilo, tienilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, imidazolilmetilo, 2-imidazoliletilo, pirazolilmetilo, tiazolilmetilo, triazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, tetrazolilmetilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, pirazinilmetilo, 2-piraziniletilo, piridazinilmetilo, 2-piridaziniletilo, pirimidinilmetilo, 2-pirimidiniletilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidinilo,

pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, 1,3-dioxolanilmetilo, 1,4-dioxanilmetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo o homopiperazinilmetilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carbamoilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, acetamido y *N*-metilacetamido,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino y cualquier arilo similar, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de hidroximetilo, metoximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 ó 2, y un primer grupo R¹ se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, propionamido, *N*-metilacetamido, *N*-metilpropionamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, y el segundo grupo opcional R¹ se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

R² es hidrógeno o metilo;

q es 0 ó q es 1 y el grupo R³ es metilo;

199

r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino; y

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3 y se selecciona de glicilamino, sarcosilamino, (*N,N*-dimetilglicil)amino, glicilglicilamino, L-alanilamino, 2-metilalanilamino, (*N*-metilalanil)amino, (2*S*)-2-aminobutanoilamino, L-valilamino, (*N*-metil-1-valil)amino, 2-aminopent-4-inoilamino, 2-aminopentanoilamino, L-isoleucilamino, L-leucilamino, 2-metil-1-leucilamino, (*N*-metil-1-leucil)amino, serilamino, (*O*-metil-1-seril)amino, (*N*-metil-1-seril)amino, (*O*-metil-1-homoseril)amino, L-treonilamino, (*S*-metil-1-cisteinil)amino, (*S*-metil-1-homocisteinil)amino, L-metionilamino, (*N*-metil-1-lisil)amino, (*N*-metil-1-ornitil)amino, D-asparaginilamino, D-glutaminilamino, L-tirosilamino, prolilamino e histidilamino;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 3 ó 4 y se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo;

R^2 es hidrógeno;

q es 0;

r es 0;

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3;

X^1 es $NHCO$; y

Q^1 es metilo, aminometilo, 2-aminopropilo, 2-amino-2-metilpropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo o 5-dimetilaminopentilo, o Q^1 es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, tiazol-5-ilo, tien-3-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolin-2-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, isoindolin-

1-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-(piperidin-4-il)etilo, piperidin-4-iloximetilo, piperazin-1-ilmetilo o 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de amino, metilo, metilamino y aminometilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 3 ó 4 y se selecciona de hidroxilo, acetamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo;

R^2 es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro y metilo;

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3 ó 4;

X^1 es $NHCO$, $N(Me)CO$, $CONH$ o $CON(Me)$; y

Q^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-metilaminometilo, etilaminometilo, 2-etilaminometilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminometilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-metilsulfonietilo o acetamidometilo, o Q^1 es fenilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, tien-3-ilmetilo, oxazol-4-ilmetilo, isoxazol-3-ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, 2-imidazol-1-iletilo, 2-imidazol-2-iletilo, 2-imidazol-4-iletilo, pirazol-1-ilmetilo, pirazol-3-ilmetilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 1,2,3-triazol-4-ilmetilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilmetilo, 1,2,3-tiadiazol-3-ilmetilo, tetrazol-1-ilmetilo, tetrazol-5-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-piridin-2-iletilo, 2-piridin-3-iletilo, 2-piridin-4-iletilo,

191

pirazin-2-ilmetilo, 2-pirazin-2-iletilo, piridazin-4-ilmetilo, 2-piridazin-4-iletilo, pirimidin-2-ilmetilo, pirimidin-4-ilmetilo, 2-pirimidin-2-iletilo, 2-pirimidin-4-iletilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, azetidin-2-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, isoindolin-1-ilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, 1,4-dioxan-2-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-(piperidin-4-il)etilo, piperidin-4-iloximetilo, piperazin-1-ilmetilo o 2-(piperazin-1-il)etilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, acetamido y *N*-metilacetamido,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, metilamino, dimetilamino, hidroximetilo, metoximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo y 1-metilpiperidin-4-ilmetilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y R¹ es un grupo hidroxilo o hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0;

y el grupo X¹-Q¹ se localiza en la posición 3 y se selecciona de glicilamino, glicilglicilamino, L-alanilamino, (2S)-2-aminobutanoilamino,

L-isoleucilamino, L-leucilamino, 2-metil-1-leucilamino y (N-metil-1-leucil)amino;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y R¹ es un grupo hidroxil o hidroximetil que se localiza en la posición 3;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0;

el grupo X¹-Q¹ se localiza en la posición 3;

X¹ es NHCO; y

Q¹ es aminometil, 2-aminopropil, 2-amino-2-metilpropil, 4-aminobutil, 5-aminopentil, 3-aminometilfenil, 4-aminometilfenil, 2-aminociclopent-1-il, 4-aminociclohex-1-il, 3-aminociclohex-1-ilmetil, 4-aminometilciclohex-1-il, imidazol-1-ilmetil, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilmetil, pirrolidin-3-il, N-metilpirrolidin-2-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, N-metilpiperidin-4-il, pirrolidin-2-ilmetil, piperidin-4-ilmetil, 2-(piperidin-4-il)etil, piperidin-4-iloximetil o 4-metilpiperazin-1-ilmetil,

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y R¹ es un grupo hidroxil o hidroximetil que se localiza en la posición 3;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R⁴ se selecciona de fluoro y metil;

el grupo X¹-Q¹ se localiza en la posición 3 ó 4;

X¹ es NHCO o N(Me)CO; y

Q¹ es aminometil, metilaminometil, etilaminometil, dimetilaminometil, acetamidometil, 3-aminometilfenil, 4-

183

aminometilfenilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 1*H*-1,2,3-triazol-5-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 2-imidazol-1-iletilo, 2-imidazol-2-iletilo, 3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-ilmetilo, 1*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 2-piridin-3-iletilo, 2-piridazin-4-iletilo, azetidin-2-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, *N*-metilpirrolidin-2-ilo, 4-hidroxi-pirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, *N*-metilpiperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-iloximetilo o piperazin-1-ilmetilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y *R*¹ es un grupo hidroxilo o hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

*R*² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó *r* es 1 y el grupo *R*⁴ se selecciona de fluoro y metilo;

el grupo *X*¹-*Q*¹ se localiza en la posición 3 ó 4;

*X*¹ es CONH o CON(Me); y

*Q*¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 1-ciano-1-metiletilo, 2-cianoetilo, 5-cianopentilo, 2-aminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-metilsulfonietilo, 3-metoxycarbonilpropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, *N*-metilcarbamoilmetilo, *N*-isopropilcarbamoilmetilo, *N,N*-dimetilcarbamoilmetilo, pivaloilmétilo, 4-aminometilfenilo, 4-aminobencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, tien-3-ilmetilo, oxazol-4-ilmetilo, 5-metilisoxazol-3-ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo, 1*H*-imidazol-1-ilmetilo, 1*H*-imidazol-2-ilmetilo, 2-(1*H*-imidazol-1-il)etilo, 2-(1*H*-imidazol-2-il)etilo, 2-(1*H*-imidazol-4-il)etilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-piridin-2-iletilo, 2-piridin-3-iletilo, 2-piridin-4-iletilo, pirazin-2-ilmetilo, 5-metilpirazin-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo;

184

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y R¹ es un grupo hidroxilo o hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R⁴ se selecciona de fluoro y metilo;

el grupo X¹-Q¹ se localiza en la posición 3 ó 4;

X¹ es CO; y

Q¹ es 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminometilpiperidin-1-ilo, 3-cianometilpiperidin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)piperazin-1-ilo o 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular adicional de la invención es un derivado de pirimidina de la Fórmula I en donde:-

p es 1 y R¹ es un grupo hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0;

el grupo X¹-Q¹ se localiza en la posición 3;

X¹ es NHCO; y

Q¹ es 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 2-aminociclopent-1-ilo, 4-aminociclohex-1-ilo, 3-aminociclohex-1-ilmetilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo o piperidin-4-iloximetilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, el derivado de pirimidina de la Fórmula I, que se divulga en Ejemplo 1 que se expone más adelante.

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de pirimidina de la Fórmula I seleccionado de:-

2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-(3-piperidin-4-ilcarbonilaminofenil)-
pirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-(3-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)-
pirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-[3-(2-piperazin-1-ilacetamido)fenil]-
pirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-[3-(2-piperidin-4-iloxiacetamido)
fenil]-pirimidina y

4-[3-(3-aminometilbenzamido)fenil]-2-(3-hidroximetilfenil)-6-
morfolinopirimidina;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, un derivado
de pirimidina de la Fórmula I seleccionado de:-

2-(3-hidroximetilfenil)-4-[4-metil-3-(piperidin-4-ilcarbonilamino)fenil]-6-
morfolinopirimidina,

4-[6-fluoro-3-(piperidin-3-ilcarbonilamino)fenil]-2-(3-hidroximetilfenil)-6-
morfolinopirimidina,

4-[4-fluoro-3-(piperidin-3-ilcarbonilamino)fenil]-2-(3-hidroximetilfenil)-6-
morfolinopirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-(3-piperazin-1-ilcarbonilaminofenil)-
pirimidina,

4-[6-fluoro-3-(piperazin-1-ilcarbonilamino)fenil]-2-(3-hidroximetilfenil)-6-
morfolinopirimidina,

2-(3-hidroxifenil)-6-morfolino-4-(3-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)-
pirimidina,

2-(3-hidroxifenil)-6-morfolino-4-(6-fluoro-3-piperidin-3-
ilcarbonilaminofenil)-pirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-4-[3-(*N*-metil-*N*-piperidin-4-ilcarbonilamino)fenil]-
6-morfolinopirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-4-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido]fenil}-6-
morfolinopirimidina,

4-{4-[(2*S*)-2-hidroxiciclohexanocarboxamido]fenil}-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina,
2-(3-hidroxi metilfenil)-4-{4-[*N*-(*N*-metilglicil)amino]fenil}-6-morfolinopirimidina,
4-{4-[*N*-(*N*-etilglicil)amino]fenil}-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina,
4-{4-[*N*-(*N*-acetilglicil)amino]fenil}-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina,
2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolino-4-(4-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)-pirimidina,
2-(3-hidroxi metilfenil)-4-(4-{*N*-[(4*R*)-4-hidroxi-1-prolil]amino}fenil)-6-morfolinopirimidina,
4-(4-azetidin-2-ilcarbonilaminofenil)-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina,
2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolino-4-(4-{2-[(3*S*)-piperidin-3-il]acetamido}fenil)-pirimidina,
2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolino-4-[4-(2-piperidin-4-iloxiacetamido)fenil]-pirimidina,
4-[4-(3-aminometilbenzamido)fenil]-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina,
4-[4-(4-aminometilbenzamido)fenil]-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina,
2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolino-4-(4-pirazin-2-ilcarbonilaminofenil)pirimidina y
2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolino-4-[4-(3-piridin-3-ilpropionamido)fenil]-pirimidina;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de pirimidina de la Fórmula I, seleccionado de:-

2-(3-hidroxi metilfenil)-4-{3-[*N*-(*N*-isopropilcarbamoilmetil)carbamoil]fenil}-6-morfolinopirimidina,

4-[3-(*N*-cianometilcarbamoil)fenil]-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina,

4-{3-[*N*-(4-aminometilfenil)carbamoil]fenil}-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-4-{3-[*N*-(2-imidazol-1-iletil)carbamoil]fenil}-6-morfolinopirimidina,

4-{3-[*N*-(4-aminobenzil)carbamoil]fenil}-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina,

2-(3-hidroximetilfenil)-4-{3-[*N*-metil-*N*-(4-piridilmetil)carbamoil]fenil}-6-morfolinopirimidina y

2-(3-hidroximetilfenil)-4-[4-(*N*-metilcarbamoil)fenil]-6-morfolinopirimidina;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de pirimidina de la Fórmula I, seleccionado de:-

4-{3-[4-(aminometil)piperidin-1-ilcarbonil]fenil}-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina,

4-{3-[(2*R*)-2-carbamoilpirrolidin-1-ilcarbonil]fenil}-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina,

4-{3-[(2*S*)-2-carbamoilpirrolidin-1-ilcarbonil]fenil}-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina y

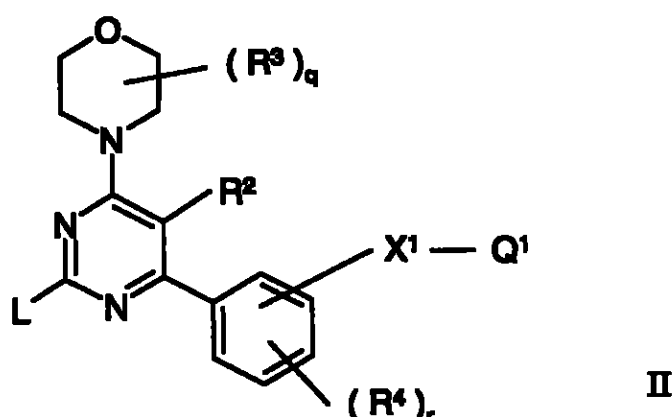
2-(3-hidroximetilfenil)-4-{3-[4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)piperazin-1-ilcarbonil]fenil}-6-morfolinopirimidina;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

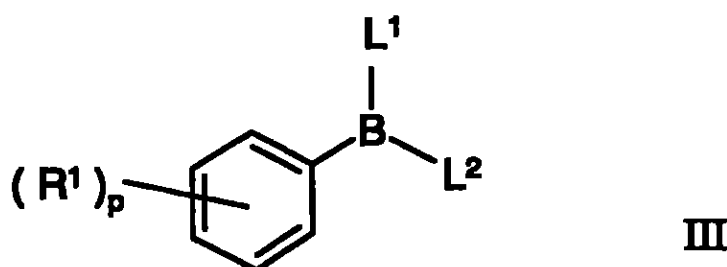
Un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, puede prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procesos, cuando se utilizan para preparar un derivado de pirimidina de la Fórmula I, se contemplan como una característica adicional de la invención y se ilustran por las siguientes variantes del proceso representativo en las cuales, a menos que se especifique lo contrario, p, R¹, R², q, R³, r, R⁴, X¹ y Q¹ tienen cualquiera de los

significados ya definidos. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunción con las siguientes variantes del proceso representativo y en los Ejemplos acompañantes. Materiales de partida alternativamente necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, los cuales se encuentran dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico.

(a) la reacción, convenientemente en la presencia de un catalizador apropiado, de una pirimidina de la Fórmula II



en donde L es un grupo desplazable y R^2 , q, R^3 , r, R^4 , X^1 y Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un reactivo organoboro de la Fórmula III.



en donde cada uno de L^1 y L^2 , que puede ser el mismo o diferente, es un ligando apropiado y p y R^1 tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector, que esté presente, por medios convencionales.

Un grupo desplazable apropiado L es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi, ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, pentafluorofenoxi, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

Un valor apropiado para los ligandos L^1 y L^2 , que están presentes en el átomo de boro del rectivo de aril-boro incluyen, por ejemplo, un ligando hidroxil, (1-4C)alcoxi o (1-6C)alquilo, por ejemplo un ligando hidroxil, metoxil, etoxil, propoxil, isopropoxil, butoxil, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Alternativamente, los ligandos L^1 y L^2 pueden enlazarse de modo que, junto con el átomo de boro al cual se unen, formen un anillo. Por ejemplo, L^1 y L^2 juntos pueden definir un grupo oxi-(2-4C)alquilen-oxi, por ejemplo un grupo oxietilenoxi u oxitrimetilenoxi de modo que, junto con el átomo de boro al cual se unen, formen un grupo éster de ácido bórico cíclico. Reactivos de organoboro particularmente apropiados incluyen, por ejemplo, compuestos en donde cada uno de L^1 y L^2 es un grupo hidroxil, isopropoxil o etilo.

Un catalizador apropiado para la reacción incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como un catalizador paladio(0), paladio(II), níquel(0) o níquel(II), por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0), cloruro de níquel(II), bromuro níquel(II), cloruro de bis(trifenilfosfina) níquel(II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). Adicionalmente, puede agregarse convenientemente un iniciador de radical libre, por ejemplo un compuesto azo tal como azo(bisisobutironitrilo). Convenientemente, la reacción puede llevarse a cabo en la presencia de una base adecuada tal como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo *tert*-butóxido de sodio, o, por ejemplo, una amida de metal alcalino, por ejemplo hexametildisilazano de sodio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente o diluyente inerte apropiado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, un disolvente aromático tal como benceno, tolueno o xileno, o un alcohol tal como metanol o etanol, y la reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 a 250°C, preferiblemente en el rango 40 a 120°C.

Reactivos de aril-boro de la Fórmula III pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica, que se encuentran dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico, por ejemplo mediante la reacción de un reactivo arilo-metal donde el metal es, por ejemplo, litio o la porción halogenuro de magnesio de un reactivo de Grignard, con un compuesto organoboro de la Fórmula $L-B(L^1)(L^2)$ en donde L es un grupo desplazable como se define más arriba. Preferiblemente el compuesto de la Fórmula $L-B(L^1)(L^2)$ es, por ejemplo, ácido bórico o un tri-(1-4C)alquilborato tal como tri-isopropilborato.

En un procedimiento alternativo, el reactivo aril-boro de la Fórmula III puede reemplazarse con un compuesto organometálico de la Fórmula arilo-M en donde M es un átomo de metal o un grupo metálico (que es un átomo de metal que lleva ligandos apropiados). Valores apropiados para el átomo de metal incluyen, por ejemplo, litio y cobre. Valores apropiados para el grupo metálico incluyen, por ejemplo, grupos que contienen un átomo de estaño, silicio, zirconio, aluminio, magnesio, mercurio o zinc. Ligandos adecuados en tal grupo metálico incluyen, por ejemplo, grupos hidroxilo, grupos (1-6C)alquilo tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, grupos halógeno tales como grupos cloro, bromo y yodo, y grupos (1-6C)alcoxi tales como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. Un compuesto organometálico particular de la Fórmula aril-M es, por ejemplo, un compuesto de organoestaño tal como un compuesto de la Fórmula aril-SnBu₃, un compuesto organosilicio tal como un compuesto de la Fórmula aril-Si(Me)F₂, un compuesto organocirconio tal como un compuesto de la Fórmula aril-ZrCl₃, un compuesto organoaluminio tal como un compuesto de la Fórmula aril-AlEt₂, un compuesto

191

organomagnesio tal como un compuesto de la Fórmula aril-MgBr, un compuesto organomercurio tal como un compuesto de la Fórmula aril-HgBr, o un compuesto organozinc tal como un compuesto de la Fórmula aril-ZnBr.

Los grupos protectores pueden seleccionarse en general de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión y pueden introducirse por métodos convencionales. Los grupos protectores pueden retirarse por cualquier método conveniente como se describe en la literatura o por el químico experto como apropiados para la extracción del grupo protector en cuestión, escogiéndose tales métodos de modo que efectúen la extracción del grupo protector con el mínimo de alteración de los grupos en cualquier otra parte de la molécula.

A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores por razones de conveniencia, en los cuales "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al cual se aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Donde más adelante se den ejemplos específicos de métodos para la extracción de grupos protectores, éstos, análogamente no son exhaustivos. Naturalmente, el uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados en forma específica se encuentra dentro del ámbito de la invención.

Un grupo protector carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o arilalifático formador de un éster o de un silanol formador de un éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de carbono). Ejemplos de grupos protectores carboxi incluyen grupos (1-12C)alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo isopropilo, y *terc*-butilo); grupos alquilo inferior-alcoxi inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos alquilo inferior-aciloxi inferior, (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alquilo inferior-alcoxycarboniloxi inferior (por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y 1-etoxycarboniloxietilo); grupos alquilo

14/192

inferior-arilo (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); grupos alquilo inferior-tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos (2-6C)alquenilo (por ejemplo alilo). Métodos particularmente apropiados para la extracción de los grupos protectores carboxilo incluyen por ejemplo escisión catalizada por ácido, base, metal ó enzima.

Ejemplos de grupos protectores hidroxí incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo *terc*-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo); grupos alquenilóxicarbonilo inferior (por ejemplo alilóxicarbonilo); grupos alcóxicarbonilo inferior-arilo (por ejemplo bencilóxicarbonilo, 4-metoxibencilóxicarbonilo, 2-nitrobencilóxicarbonilo y 4-nitrobencilóxicarbonilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo) y grupos alquilo inferior-arilo (por ejemplo bencilo).

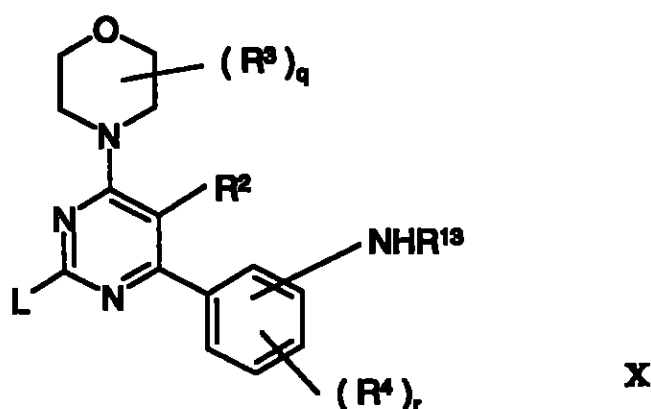
Ejemplos de grupos protectores amino incluyen formilo, grupos alquilo inferior-arilo (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; grupos alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo); grupos alquenilóxicarbonilo inferior (por ejemplo alilóxicarbonilo); grupos alcóxicarbonilo inferior-arilo (por ejemplo bencilóxicarbonilo, 4-metoxibencilóxicarbonilo, 2-nitrobencilóxicarbonilo y 4-nitrobencilóxicarbonilo); grupos triálquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y grupos bencilideno y bencilideno sustituido.

Métodos apropiados para la extracción de grupos protectores hidroxí y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal ó enzimas para grupos tales como 2-nitrobencilóxicarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobencilóxicarbonilo.

193

Se remite al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, by J. March, publicada por John Wiley & Sons 1992, para guía general sobre las condiciones de reacción y reactivos; y a *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, también publicada por John Wiley & Son, para guía general sobre grupos protectores.

Materiales de partida de pirimidina de la Fórmula II pueden obtenerse por procedimientos convencionales tales como los divulgados en los Ejemplos que se exponen a continuación. Por ejemplo, para la producción de aquellos compuestos de Fórmula II en donde X¹ es N(R¹³)CO, una amina de la Fórmula X



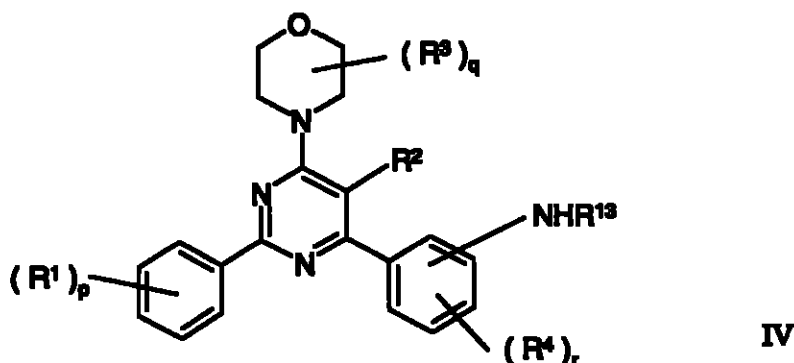
en donde L, R², q, R³, r, R⁴ y R¹³ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, puede acilarse, convenientemente en la presencia de una base apropiada como se define más arriba, con un ácido carboxílico de la Fórmula V



o su derivado reactivo como se define posteriormente, en donde Q¹ tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

(b) Para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X¹ es N(R¹³)CO, la acilación, convenientemente en la presencia de una base adecuada, de una amina de la Fórmula IV

194



en donde p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 y R^{13} tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido carboxílico de la Fórmula V



o su derivado reactivo, en donde Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

Una base adecuada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, una amida de metal alcalino, por ejemplo hexametildisilazano de sodio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

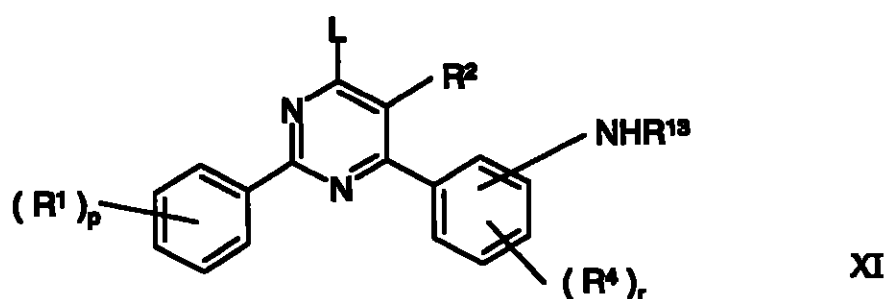
Un derivado reactivo apropiado de un ácido carboxílico de la Fórmula V es, por ejemplo, un halogenuro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido con un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol tal como pentafluorofenol, con un éster tal como pentafluorofenil trifluoroacetato o con un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol o *N*-hidroxibenzotriazol; una azida de

195

acilo, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido con una azida tal como difenilfosforil azida; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido con un cianuro tal como dietilfosforil cianuro; o el producto de la reacción del ácido con una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o con un compuesto de uronio tal como hexafluorofosfato de (V) 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

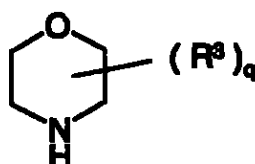
La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de un disolvente aprótico bipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 120°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Materiales de partida de pirimidina de la Fórmula IV pueden obtenerse por procedimientos convencionales tales como los divulgados en los Ejemplos que se exponen más adelante. Por ejemplo, una pirimidina de la Fórmula XI



en donde L es un grupo desplazable como se define más arriba y p, R¹, R², r, R⁴ y R¹³ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, puede hacerse reaccionar con una morfolina de la Fórmula VII

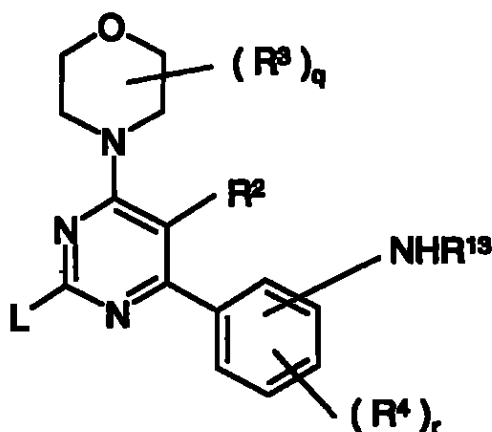
196



VII

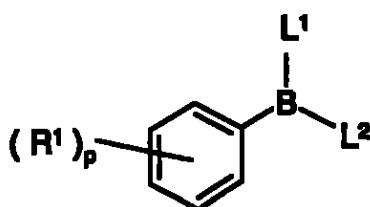
en donde q y R^3 tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

Alternativamente, una pirimidina de la Fórmula XII



XII

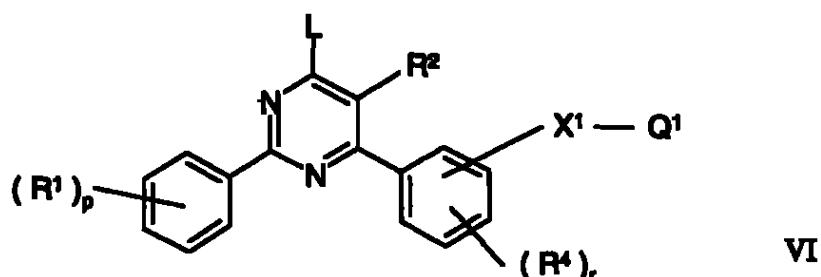
en donde L es un grupo desplazable como se define más arriba y R^2 , q , R^3 , r , R^4 y R^{13} tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, puede hacerse reaccionar, convenientemente en la presencia de un catalizador adecuado como se define más arriba, con un reactivo organoboro de la Fórmula III



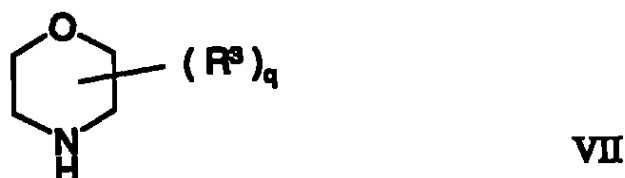
III

en donde cada uno de L^1 y L^2 , que puede ser el mismo o diferente, es un ligando apropiado como se define más arriba y p y R^1 tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

(c) La reacción de la pirimidina de la Fórmula VI



en donde L es un grupo desplazable como se define más arriba y p, R¹, R², r, R⁴, X¹ y Q¹ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con una morfolina de la Fórmula VII



en donde q y R³ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

La reacción puede llevarse convenientemente a cabo en la presencia de un ácido apropiado o en la presencia de una base adecuada. Un ácido apropiado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tales como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Una base adecuada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, una amida de metal alcalino, por ejemplo hexametildisilazano de sodio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente

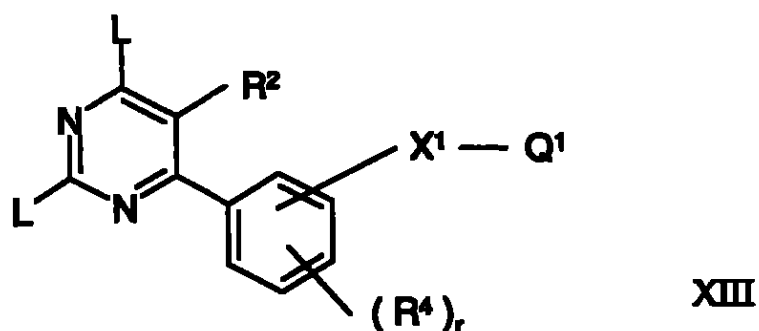
22/198

halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano ó 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona de sulfóxido dimetílico. La reacción puede llevarse convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 250°C, preferiblemente en el rango 0 a 120°C.

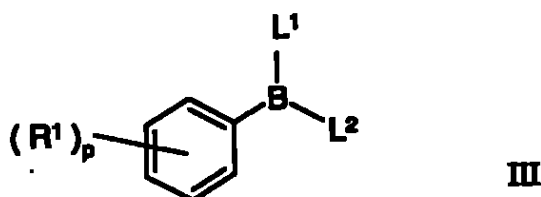
Típicamente, la pirimidina de la Fórmula VI puede hacerse reaccionar con una morfolina de la Fórmula VII en la presencia de un disolvente aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida, convenientemente en la presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio o hexametildisilazano de sodio, y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 200°C, preferiblemente en el rango, por ejemplo, 25 a 150°C.

Materiales de partida de pirimidina de la Fórmula VI pueden obtenerse por procedimientos convencionales tales como los divulgados en los Ejemplos que se exponen más adelante.

Por ejemplo, una pirimidina de la Fórmula XIII

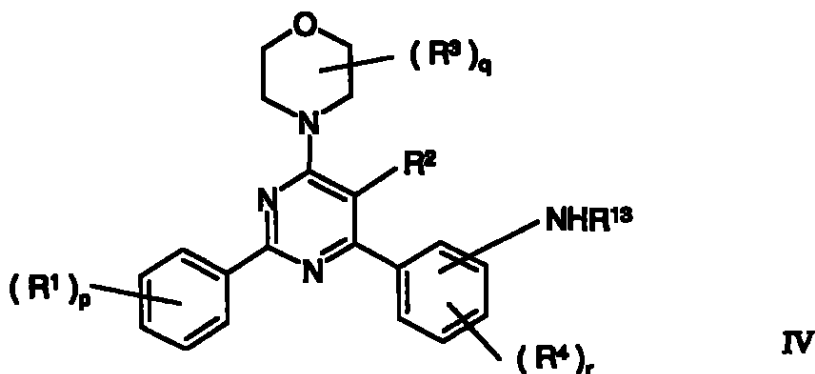


en donde L es un grupo desplazable como se define más arriba y R^2 , r , R^4 , X^1 y Q^1 tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, puede hacerse reaccionar, convenientemente en la presencia de un catalizador adecuado como se define más arriba, con un reactivo organoboro de la Fórmula III



en donde cada uno de L^1 y L^2 , que puede ser el mismo o diferente, es un ligando apropiado como se define más arriba y p y R^1 tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales,

(d) para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X^1 es $N(R^{13})CON(R^{13})$, el acoplamiento, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se define más arriba, de fosgeno, o su equivalente químico, con una amina de la Fórmula IV



y una amina de la Fórmula VIII



en donde p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 , R^{13} y Q^1 tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

Un equivalente químico apropiado de fosgeno es, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula IX

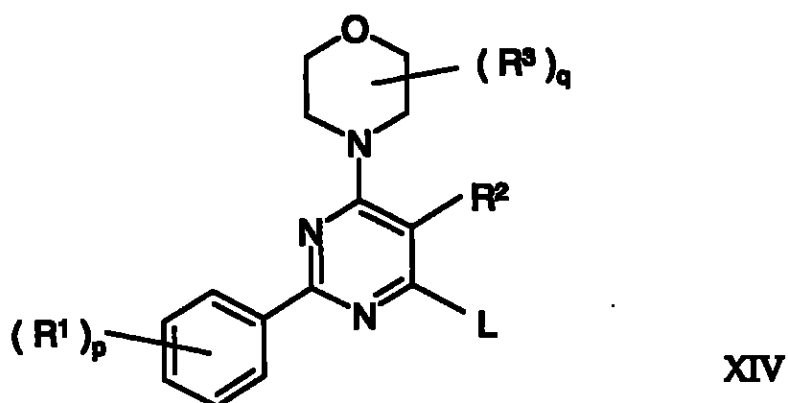


en donde L es un grupo desplazable apropiado como se define más arriba. Por ejemplo, un grupo desplazable apropiado L es, por ejemplo, un grupo alcoxi, ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo metoxi, fenoxi, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Alternativamente, un

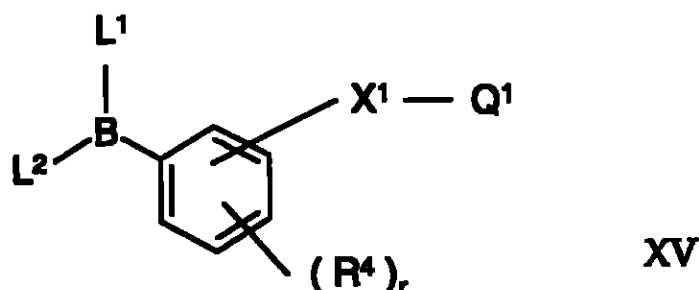
equivalente químico apropiado de fosgeno es un derivado carbonato tal como disuccinimido carbonato.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente o diluyente inerte apropiado como se define más arriba y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 120°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

(e) La reacción, convenientemente en la presencia de un catalizador adecuado como se define más arriba, de una pirimidina de la Fórmula XIV



en donde L es un grupo desplazable como se define más arriba y p, R¹, R², q y R³ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un reactivo organoboro de la Fórmula XV



en donde cada uno de L¹ y L², que puede ser el mismo o diferente, es un ligando apropiado para el átomo de boro como se define más arriba y r, R⁴, X¹ y Q¹ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

Convenientemente, la reacción puede llevarse a cabo en la presencia de una base adecuada tal como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o

201

alcalinotérreo, por ejemplo bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo *tert*-butóxido de sodio, o, por ejemplo, una amida de metal alcalino, por ejemplo hexametildisilazano de sodio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente o diluyente inerte apropiado, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, un disolvente aromático tal como benceno, tolueno o xileno, o un alcohol tal como metanol o etanol, y la reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 a 250°C, preferiblemente en el rango 40 a 150°C.

Reactivos aril-boro de la Fórmula XV pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica, los cuales están dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico, por ejemplo por la reacción de un reactivo de arilo-metal donde el metal es, por ejemplo, litio o la porción halogenuro de magnesio de un reactivo de Grignard, con un compuesto organoboro de la Fórmula $L-B(L^1)(L^2)$ en donde L es un grupo desplazable como se define más arriba. Preferiblemente el compuesto de la Fórmula $L-B(L^1)(L^2)$ es, por ejemplo, ácido bórico o un tri-(1-4C)alquilborato tal como tri-isopropilborato.

En un procedimiento alternativo, el reactivo arilo-boro de la Fórmula XV puede reemplazarse con un compuesto organometálico de la Fórmula arilo-M en donde M es un átomo de metal o un grupo metálico (que es un átomo de metal que lleva ligandos apropiados). Valores apropiados para el átomo de metal incluyen, por ejemplo, litio y cobre. Valores apropiados para el grupo metálico incluyen, por ejemplo, grupos que contienen un átomo de estaño, silicio, zirconio, aluminio, magnesio, mercurio o zinc. Ligandos adecuados en tal grupo metálico incluyen, por ejemplo, grupos hidroxilo, grupos (1-6C)alquilo tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, grupos halógeno tales como grupos cloro, bromo y

202

yodo, y grupos (1-6C)alcoxi tales como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. Un compuesto organometálico particular de la Fórmula arilo-M es, por ejemplo, un compuesto de organoestaño tal como un compuesto de la Fórmula arilo-SnBu₃, un compuesto organosilicio tal como un compuesto de la Fórmula arilo-Si(Me)F₂, un compuesto organocirconio tal como un compuesto de la Fórmula arilo-ZrCl₃, un compuesto organoaluminio tal como un compuesto de la Fórmula arilo-AlEt₂, un compuesto organomagnesio tal como un compuesto de la Fórmula arilo-MgBr, un compuesto organomercurio tal como un compuesto de la Fórmula arilo-HgBr, o un compuesto organozinc tal como un compuesto de la Fórmula arilo-ZnBr.

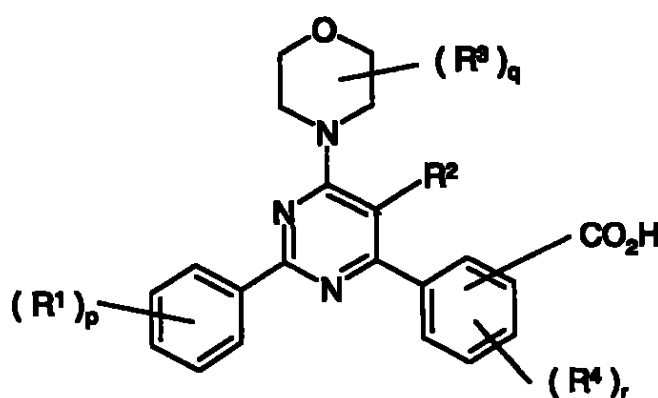
Materiales de partida de pirimidina de la Fórmula XIV pueden obtenerse por procedimientos convencionales tales como los divulgados en los Ejemplos que se exponen más adelante,

(f) para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X¹ es CON(R¹³), la acilación, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se define más arriba, de una amina de la Fórmula VIII



VIII

en donde R¹³ y Q¹ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido carboxílico, o su derivado reactivo como se define más arriba, de la Fórmula XVI



XVI

en donde p, R¹, R², q, R³, r y R⁴ tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario,

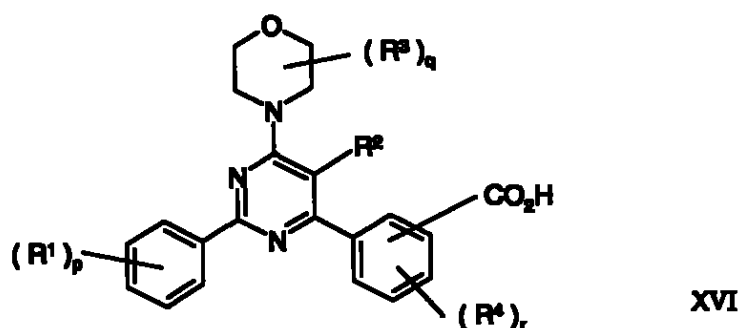
203

tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano ó 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 120°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

Materiales de partida de pirimidina de la Fórmula XVI pueden obtenerse por procedimientos convencionales que son análogos a los divulgados en los Ejemplos que se exponen más adelante.

(g) Para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X^1 es CO y Q^1 es un grupo heterociclilo N-enlazado, la acilación, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se define más arriba, de un compuesto heterocíclico con contenido de *N*, en donde cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido carboxílico, o su derivado reactivo como se define más arriba, de la Fórmula XVI



en donde p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r y R^4 tienen cualquiera de los significados ya definidos excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario,

10/204

tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de un disolvente aprótico polar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 120°C, preferiblemente a o cerca de la temperatura ambiente.

El derivado de pirimidina de la Fórmula I puede obtenerse de variantes de este proceso, descritas anteriormente, en la forma de la base libre o alternativamente puede obtenerse en la forma de una sal con el ácido de la Fórmula H-L en donde L tiene el significado definido anteriormente. Cuando se desea obtener la base libre de la sal, la sal puede tratarse con una base apropiada, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido, ésta puede obtenerse, por ejemplo, por la reacción de dicho derivado de pirimidina con un ácido apropiado usando un procedimiento convencional.

Cuando se requiere un profármaco farmacéuticamente aceptable de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, éste puede obtenerse usando un procedimiento convencional. Por ejemplo, un éster dissociable *in vivo* de un

205

derivado de pirimidina de la Fórmula I puede obtenerse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de la Fórmula I, que contenga un grupo carboxi, con un alcohol farmacéuticamente aceptable o por reacción de un compuesto de la Fórmula I, que contenga un grupo hidroxilo, con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una amida disociable *in vivo* de un derivado de pirimidina de la Fórmula I puede obtenerse, por ejemplo, por reacción de un compuesto de la Fórmula I, que contenga un grupo carboxi, con una amina farmacéuticamente aceptable amina, o por reacción de un compuesto de la Fórmula I, que contenga un grupo amino, con un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable.

Muchos de los intermedios definidos aquí son novedosos y éstos se proveen como una característica adicional de la invención. Por ejemplo, muchos compuestos de la Fórmula II, IV, VI, XIV y XVI son compuestos novedosos.

Análisis Biológicos

Los siguientes análisis pueden utilizarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de cinasa PI3, como inhibidores *in vitro* de la activación de vías de señalización de la cinasa PI3, como inhibidores *in vitro* de la proliferación de células de adenocarcinoma de mama humana MDA-MB-468, y como inhibidores *in vivo* del crecimiento en ratones sin pelaje de xenoinjertos de tejido de carcinoma MDA-MB-468.

(a) Análisis Enzimático In Vitro

El análisis utilizó tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por enzimas recombinantes PI3K Tipo I del lípido PI(4,5)P₂.

Fragmentos de ADN, que codifican las subunidades reguladoras y catalíticas de la PI3K humana, se aislaron de bibliotecas ADNc usando técnicas de biología molecular y clonación por PCR. Los fragmentos de ADN seleccionados se utilizaron para generar vectores de expresión de

204 206

baculovirus. En particular, ADN de cadena completa de cada una de las isoformas p110 de PI3K humana Tipo Ia p110 α , p110 β y p110 δ (Nos. de Acceso EMBL HSU79143, S67334, Y10055 para p110 α , p110 β y p110 δ respectivamente) se sub-clonaron en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain drive, Paisley, RU). El vector es una versión adaptada transmembrana ("*a Gateway-adapted version*") de Fastbac1, que contenía una marca de epítipo 6-His. Una forma truncada de la isoforma p110 γ de PI3K humana Tipo Ib correspondiente a los residuos de aminoácidos 144-1102 (No. de Acceso EMBL X8336A) y la subunidad reguladora p85 α humana de longitud total (No. de Acceso EMBL HSP13KIN) se subclonaron igualmente en el vector pFastBac1, que contenía una marca de epítipo 6-His. Los constructos p110 Tipo Ia se co-expresaron con la subunidad reguladora p85 α . Luego de la expresión en el sistema baculovirus que utiliza técnicas estándar de expresión de baculovirus, las proteínas expresadas se purificaron usando la marca de epítipo His con técnicas de purificación estándar.

ADN correspondiente a los aminoácidos 263 a 380 del dominio PH Grp1 humano se aisló de una biblioteca ADNc usando técnicas estándar de biología molecular y clonación por PCR. El fragmento de ADN resultante se subclonó en un vector de expresión de *E. coli* pGEX 4T1, que contenía una marca de epítipo GST (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, RU) como se describe por Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). El dominio PH Grp1 marcado con GST se expresó y se purificó usando técnicas estándar.

Compuestos de prueba se prepararon como soluciones 10 mM patrón concentradas en DMSO y se diluyeron en agua según lo requerido para producir un rango de concentraciones de análisis finales. Alícuotas (2 μ l) de cada dilución de compuesto se pusieron en un pocillo de una placa de piliestireno blanca Greiner de bajo volumen, de 384 pocillos, (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, RU No. Catálogo 784075). Una mezcla de cada enzima PI3K purificada recombinante seleccionada (15 ng), sustrato DiC8-PI(4,5)P2 (40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road,

207
207

Columbus, USA, No. Catálogo 901), adenosina trifosfato (ATP; 4 μ M) y una solución tampón [que comprendía tampón Tris-HCl pH7.6 (40 mM, 10 μ l), 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS; 0.04%), ditioneitol (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Se crearon pocillos de control, que produjeron una señal mínima correspondiente a la actividad enzimática máxima, usando 5% DMSO en lugar del compuesto de prueba. Se crearon pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a una enzima totalmente inhibida agregando wortmannina (6 μ M; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, RU, No. Catálogo 681675) en lugar del compuesto de prueba. Estas soluciones de análisis se agitaron también durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 10 μ l de una mezcla de EDTA (100 mM), albúmina sérica bovina (BSA, 0.045 %) y tampón Tris-HCl pH7.6 (40 mM).

DiC8-PI(3,4,5)P3 biotinilada (50 nM; Cell Signals Inc., No. Catálogo107), proteína PH GST-Grp1 purificada recombinante (2.5 nM) y microesferas donadoras y aceptoras AlphaScreen Anti-GST (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, RU, No. Catálogo 6760603M) se agregaron a las placas de análisis y las placas de análisis se dejaron durante alrededor de 5 a 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes provenientes de la excitación con luz láser a 680 nm se leyeron usando un instrumento Packard AlphaQuest.

PI(3,4,5)P3 se forma *in situ* como resultado de la fosforilación, mediada por PI3K, de PI(4,5)P2. La proteína del dominio PH GST-Grp1, que se asocia con las microesferas donadoras AlphaScreen Anti-GST, forma un complejo con la PI(3,4,5)P3 biotinilada, que se asocia con las microesferas aceptoras de Estreptavidina Alphascreen. La PI(3,4,5)P3 enzimáticamente producida compite con la PI(3,4,5)P3 biotinilada en unirse a la proteína del dominio PH. Con la excitación con luz láser a 680 nm, la el complejo microesfera donadora: microesfera donadora produce una señal

que puede medirse. Por consiguiente, la actividad de la enzima PI3K para formar PI(3,4,5)P3 y la competición subsiguiente con la PI(3,4,5)P3 biotinilada resulta en una señal reducida. En la presencia del inhibidor de la enzima PI3K, se recupera la fuerza de la señal.

La inhibición de la enzima PI3K para un compuesto de prueba dado se expresó como un valor IC₅₀.

(b) Análisis de fosfo-Ser473 Akt *In Vitro*

Este análisis determina la capacidad de compuestos de prueba de inhibir la fosforilación de la Serina 473 en Akt, evaluada usando tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placas que puede usarse para cuantificar rápidamente características cuantitativas de imágenes generadas por exploración con láser.

Una línea celular de adenocarcinoma de mama humana MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, RU, No. Catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente a 37°C con 5% CO₂ hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento Dulbecco's modified Eagle's (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, RU No. Catálogo 41966-029), que contenía 10% de suero fetal bovino inactivado por calor (FCS; Sigma, Poole, Dorset, RU, No. Catálogo F0392) y 1% L-glutamina (Gibco, No. Catálogo 25030-024).

Para el análisis las células se desprendieron del matraz de cultivo usando 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; No. Catálogo AT104), empleando métodos estándar de cultivo de tejido, y se re-suspendieron en medio para producir 1.7×10^5 células por ml. Se sembraron alícuotas (90 µl) en cada uno de los 60 pocillos interiores de una placa negra de 96 pocillos Packard (PerkinElmer, Boston, MA, USA; No. Catálogo 6005182) para producir una densidad de ~15000 células por pocillo. Alícuotas (90 µl) de medio de cultivo se pusieron en las paredes exteriores para evitar los efectos de juxtaposición ("*edge effects*"). Las células se incubaron de un día para otro a 37°C en 5% CO₂ para permitirles adherirse.

22209

El día 2, las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37°C con 5% CO₂. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones patrón concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en serie, según lo requerido, con medio de crecimiento para producir un rango de concentración que fue el décuplo de las concentraciones de prueba finales requeridas. Alícuotas (10 µl) de cada dilución de compuesto se pusieron en un pocillo (en triplicado) para producir la concentraciones finales requeridas. Como control de respuesta mínima, cada placa contenía pocillos con una concentración final de 100 µM LY294002 (Calbiochem, Beeston, RU, No. Catálogo 440202). Como control de respuesta máxima, los pocillos contenían 1% DMSO en lugar del compuesto de prueba. Luego de la incubación, los contenidos de las placas se fijaron por tratamiento con 1.6% de solución de formaldehído acuosa (Sigma, Poole, Dorset, RU, No. Catálogo F1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

Todos los pasos posteriores de aspiración y lavado se llevaron a cabo usando un lavador de placas de pocillos Tecan 96 (velocidad de aspiración 10 mm/sec). Se retiró la solución fijadora y los contenidos de las placas se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS; 50 µl; Gibco, No. Catálogo 10010015). Los contenidos de las placas se trataron durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (50 µl) de un tampón de permeabilización celular compuesto por una mezcla de PBS y 0.5% Tween-20. Se retiró el tampón de 'permeabilización' y se bloquearon los sitios de unión no específica por tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (50 µl) de un tampón de bloqueo compuesto de 5% leche en polvo descremada ['Marvel' (marca comercial registrada); Premier Beverages, Stafford, GB] en una mezcla de PBS y 0.05% Tween-20. Se retiró el tampón de 'bloqueo' y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con solución de anticuerpo anti fosfo-Akt (Ser473) en conejo (50 µl por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, RU, No. Catálogo 9277) que se había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y 0.05% Tween-20.

Posteriormente, las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con una IgG anti-conejo en cabra, marcada con Alexafluor488 (50 µl por pocillo; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, RU, No. A11008), que se había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y 0.05% Tween-20. Una alícuota de PBS (50 µl) se agregó a cada pozo y las placas se sellaron con selladores de placa negra, y se detectó y analizó la señal de fluorescencia.

Los datos de respuesta a la dosis por fluorescencia, obtenidos con cada compuesto, se analizaron y se expresó el grado de inhibición de la Serina 473 en Akt como un valor IC₅₀.

(c) Análisis de Proliferación de Adenocarcinoma de Mama Humana MDA-MB-468 *In Vitro*

Este análisis determina la capacidad de compuestos de prueba de inhibir la proliferación celular usando tecnología Cellomics Arrayscan. Una línea celular de adenocarcinoma de mama humana MDA-MB-468 (LGC Promochem, No. Catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente como se describe anteriormente en el Análisis Biológico (b).

Para el análisis de proliferación, las células se desprendieron del matraz de cultivo usando Accutase y se sembraron en los 60 pocillos internos 60 de una placa negra de 96 pocillos Packard 96 con una densidad de 8.000 células por pocillo en 100 µl de medio de crecimiento completo. Las paredes exteriores contenían 100 µl de PBS estéril. Las células se incubaron de un día para otro a 37°C con 5% CO₂ para permitir que se adhirieran.

El día 2, las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 48 horas a 37°C con 5% CO₂. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones patrón concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en serie, según lo requerido, con medio de crecimiento para producir un rango de concentraciones de prueba. Alícuotas (50 µl) de cada dilución de compuesto se pusieron en un pocillo y las células se incubaron durante 2 días a 37°C con 5% CO₂. Cada placa contenía pocillos de control sin compuesto de prueba.

El día 4, se agregó reactivo marcador BrdU (Sigma, No. Catálogo B9285) con una dilución final de 1:1000 y las células se incubaron durante 2 horas a 37°C. Se retiró el medio y las células en cada pocillo se fijaron por tratamiento con 100 µl de una mezcla de etanol y ácido acético glacial (90% etanol, 5% ácido acético glacial y 5% agua) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células en cada pocillo se lavaron dos veces con PBS (100 µl). Se agregó ácido clorhídrico acuoso (2M, 100 µl) a cada pocillo. Luego de 20 minutos a temperatura ambiente, las células se lavaron dos veces con PBS. A cada pocillo se agregó peróxido de hidrógeno (3%, 50 µl; Sigma, No. Catálogo H1009). Pasados 10 minutos a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron de nuevo con PBS.

La incorporación de BrdU se detectó por incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo anti-BrdU en ratón (50 µl; Caltag, Burlingame, CA, USA; No. Catálogo MD5200) que se diluyó 1:40 en PBS que contenía 1% BSA y 0.05% Tween-20. Se retiró el anticuerpo no unido con dos lavados de PBS. Para la visualización del BrdU incorporado, las células se trataron durante 1 hora a temperatura ambiente con PBS (50 µl) y tampón 0.05% Tween-20, que contenía una dilución 1:1.000 de IgG anti-ratón en cabra marcado con Alexa fluor 488. Para la visualización del núcleo celular, se agregó una dilución 1:1.000 de tintura Hoechst (Molecular Probes, No. Catálogo H3570). Cada placa se lavó a su vez con PBS. Posteriormente, se agregó PBS (100 µl) a cada pocillo y las placas se analizaron usando un Cellomics Arrayscan para evaluar el número total de células y el número de células BrdU positivas.

Los datos de respuesta a la dosis por fluorescencia, obtenidos con cada compuesto, se analizaron y se expresó el grado de crecimiento de las células MDA-MB-468 como un valor IC₅₀.

(d) Análisis de Crecimiento de Xenoinjerto MDA-MB-468 *In Vivo*

Esta prueba mide la capacidad de los compuestos de inhibir el crecimiento de células de carcinoma de mama humana MDA-MB-468 cultivadas como un tumor en ratones atímicos sin pelaje (cepa Alderley Park nu/nu). Un total de alrededor de 5×10^6 células MDA-MB-468 en

212

matrigel (Beckton Dickinson No. Catálogo 40234) se inyectan subcutáneamente en el costado izquierdo de cada ratón de prueba y los tumores resultantes se dejan crecer durante alrededor de 14 días. Se mide dos veces a la semana el tamaño del tumor usando calibres y se calcula un volumen teórico. Los animales se seleccionan para facilitar grupos de control y tratamiento de volumen de tumor promedio aproximadamente igual. Los compuestos de prueba se preparan como una suspensión molturada en un molino de bolas en 1% de vehículo de polisorbato y se administraron por vía oral una vez al día durante un período de alrededor de 28 días. Se evalúa el crecimiento del tumor.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural, según lo esperado, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I puede demostrarse con las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas anteriores (a), (b), (c) y (d):-

- Prueba (a):- IC_{50} versus p110 α PI3K humana Tipo Ia en el rango, por ejemplo, 0.01 - 10 μ M;
- Prueba (b):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, 0.01 - 20 μ M;
- Prueba (c):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, 0.01 - 20 μ M;
- Prueba (d):- actividad en el rango, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día.

Por ejemplo, el compuesto de pirimidina divulgado en Ejemplo 1 posee actividad en Prueba (a) con un IC_{50} versus p110 α PI3K humana Tipo Ia de aproximadamente 0.1 μ M, en Prueba (b) con un IC_{50} de aproximadamente 5 μ M, y en Prueba (c) con un IC_{50} de aproximadamente 8 μ M; el compuesto de pirimidina divulgado en Ejemplo 6 posee actividad en Prueba (a) con un IC_{50} de aproximadamente 0.1 μ M, y en Prueba (b) con un IC_{50} de aproximadamente 0.3 μ M; el compuesto de pirimidina divulgado en Ejemplo 10 posee actividad en Prueba (a) con un IC_{50} de aproximadamente 0.3 μ M, y en Prueba (b) con un IC_{50} de aproximadamente 0.5 μ M; y el compuesto de pirimidina divulgado en Ejemplo 16(27) posee actividad en

213

Prueba (a) con un IC_{50} de aproximadamente $0.1 \mu M$, y en Prueba (b) con un IC_{50} de aproximadamente $0.7 \mu M$.

No se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, se administra en los rangos de dosificación definidos más adelante.

De acuerdo con aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso local (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular o como supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el arte. Por consiguiente, las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una formulación farmacéutica única variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá por lo general, por ejemplo, de 1 mg a 1 g de

24/24

agente activo (más convenientemente de 1 a 250 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg) compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar de alrededor de 5 a alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con naturaleza y gravedad del estado patológico, la edad y el sexo del paciente o animal y de la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Cuando se emplea un compuesto de la Fórmula I con fines terapéuticos o profilácticos, se administrará generalmente de modo que se reciba una dosis diaria en el rango, por ejemplo, 1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, administrada, si se requiere, en dosis divididas. En general se administrarán dosis menores cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Análogamente, para administración por inhalación, se empleará una dosis en el rango, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. No obstante, se prefiere la administración oral, particularmente en forma de tableta. Típicamente, formulaciones farmacéuticas unitarias contendrán alrededor de 10 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Como se consignó más arriba, se sabe que las enzimas PI3K contribuyen a la tumorigénesis por uno o más de los efectos de mediar la proliferación de células cancerosas y otras células, mediar episodios angiogénicos y mediar la motilidad, migración e invasividad de las células cancerosas. Hemos descubierto que los derivados de pirimidina de la presente invención poseen potente actividad antitumoral, que se cree se obtiene mediante la inhibición de una o más de las enzimas PI3K de clase I (tales como las enzimas PI3K de clase Ia y/o la enzima PI3K de clase Ib), que están involucradas en los pasos de transducción de señales, los cuales llevan a la proliferación y supervivencia de células tumorales y a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales metastásicas.

215

Por consiguiente, los derivados de la presente invención son útiles como agentes antitumorales, en particular como inhibidores selectivos de la proliferación, supervivencia, motilidad, diseminación y invasividad de células cancerosas de mamífero, llevando a la inhibición del crecimiento y supervivencia del tumor y a la inhibición del crecimiento tumoral metastásico. Particularmente, los derivados de pirimidina de la presente invención son útiles como agentes antiproliferativos y anti-invasivos en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor sólido. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las múltiples enzimas PI3K tales como las enzimas PI3K de clase Ia y la enzima PI3K de clase Ib, que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales, que llevan a la proliferación y supervivencia de células tumorales y a la capacidad migratoria e invasividad de células tumorales metastásicas. Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son mediados solos o en parte por la inhibición de enzimas PI3K tales como las enzimas PI3K de clase Ia y la enzima PI3K de clase Ib, *es decir*, los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima PI3K en un animal de sangre caliente necesitado de dicho tratamiento.

Como ya se consignó anteriormente, los inhibidores de las enzimas PI3K deben ser de utilidad terapéutica para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de la mama, colorrecto, pulmón (incluido el cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar amicrocítico y cáncer bronquioalveolar) y próstata, y de cáncer de los ductos biliares, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (incluidas ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente

24 216

aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso como un medicamento en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor sólido.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente anti-invasivo en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor sólido.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto antiproliferativo en

2006-05-17

un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto anti-invasivo por la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas PI3K (tales como las enzimas PI3K de clase Ia y/o la enzima PI3K de clase Ib) que están involucradas en los pasos de

218

transducción de señales que llevan a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de las células tumorales.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas PI3K (tales como las enzimas PI3K de clase Ia y/o la enzima PI3K de clase Ib) que están involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de las células tumorales.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de enzimas PI3K (tales como las enzimas PI3K de clase Ia y/o la enzima PI3K de clase Ib) que están involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de las células tumorales, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso en proveer un efecto inhibidor de las enzimas PI3K (tal como un efecto inhibidor de las enzimas PI3K de clase Ia o la enzima PI3K de la clase Ib).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en proveer un efecto inhibidor de las enzimas PI3K (tal como un efecto inhibidor de las enzimas PI3K de clase Ia o la enzima PI3K de la clase Ib).

219

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se contempla asimismo un método de proporcionar un efecto inhibidor de las enzimas PI3K (tal como un efecto inhibidor de las enzimas PI3K de clase Ia o la enzima PI3K de la clase Ib), que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

Como se manifestó anteriormente, ciertos compuestos de la presente invención, poseen una potencia sustancialmente mejor contra enzimas PI3K de clase Ia que contra la enzima PI3K de clase Ib o contra la tirosina cinasa de receptor EGF, la tirosina cinasa de receptor VEGF o las enzimas de tirosina cinasa de no receptor Src. Tales compuestos poseen potencia suficiente contra enzimas PI3K de clase Ia, de modo que pueden utilizarse en una cantidad suficiente para inhibir enzimas PI3K de clase Ia, demostrando al mismo tiempo poca actividad contra la enzima PI3K de clase Ib o contra la enzima PI3K de clase Ib o contra la tirosina cinasa de receptor EGF, la tirosina cinasa de receptor VEGF o las enzimas de tirosina cinasa de no receptor Src. Es probable que tales compuestos sean útiles para la inhibición selectiva de enzimas PI3K de clase Ia y, probablemente, sean útiles para el tratamiento efectivo de, por ejemplo tumores desencadenados por la enzima PI3K de clase Ia.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de las enzimas PI3K de clase Ia.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de las enzimas PI3K de clase Ia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se contempla asimismo un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de las

22/ 220

enzimas PI3K de clase Ia, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

Por "un efecto inhibidor selectivo de las enzimas PI3K de clase Ia" se da a entender que los derivados de pirimidina de la Fórmula I son más potentes contra enzimas PI3K de clase Ia que contra otras enzimas cinasa. En particular, algunos de los compuestos de acuerdo con la invención son más potentes contra enzimas PI3K de clase Ia que contra otras cinasas tales como tirosina cinasas de receptor o no receptor o serina/treonina cinasas. Por ejemplo un inhibidor selectivo de enzimas PI3K de clase Ia de acuerdo con la invención es por lo menos 5 veces más potente, preferiblemente por lo menos 10 veces más potente, más preferiblemente por lo menos 100 veces más potente, contra enzimas PI3K de clase Ia que contra otras cinasas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso en el tratamiento de cáncer la mama, colorrecto, pulmón (incluido el cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar amicrocítico y cáncer bronquioalveolar) y próstata.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente para uso en el tratamiento de cáncer de los ductos biliares, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (incluidas ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer de la mama, colorrecto, pulmón (incluido el cáncer

pulmonar microcítico, cáncer pulmonar amicrocítico y cáncer bronquioalveolar) y próstata.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define más arriba en el texto en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer de los ductos biliares, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (incluidas ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para tratar cáncer de la mama, colorrecto, pulmón (incluido el cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar amicrocítico y cáncer bronquioalveolar) y próstata en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para tratar cáncer de los ductos biliares, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello uterino y vulva, y de leucemias (incluidas ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad efectiva de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, como se define anteriormente.

Como se manifestó anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I pueden ejercerse en parte por uno o más metabolitos, que se forman en el cuerpo animal o humano luego de la administración de un compuesto de la Fórmula I.

222

El tratamiento anti-neoplásico definido anteriormente puede aplicarse como terapia individual o puede incluir, aparte del derivado de pirimidina de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-neoplásicos:-

- (i) otros medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se emplean en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citarabina e hidroxiurea; antibióticos antineoplásicos (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo antineoplásicos como vincristina, vinblasina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotero); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina, buserelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa (por ejemplo finasteride);
- (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de cinasas Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenedioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud Internacional de Patente WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem.,

223

2004, 47, 6658- 6661), e inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor activador de plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento, (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]); tales inhibidores incluyen además, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina cinasa de la familia EGFR tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tales como lapatinib), inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de las serina/treonina cinasas (por ejemplo inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de señalización celular a través de cinasas MEK, AKT y/o PI3K;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo de factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina cinasa de receptor VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomide, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina)];

22X 224

(vi) agentes de lesión vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias complementarias, por ejemplo las que se dirigen a las dianas listadas más arriba, tales como ISIS 2503, una complementaria anti-ras;

(viii) enfoques de genoterapia, incluidos por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques GDEPT (terapia de conversión de un profármaco con enzima direccionada por genes "*gene-directed enzyme pro-drug therapy*") tales como aquellos que usan citosina deaminasa, timidina cinasa o un enzima de nitroreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente al la quimioterapia o radioterapia, tal como genoterapia de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) enfoques de inmunoterapia, incluidos por ejemplo enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de células neoplásicas de pacientes, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias granulocito-macrófago, enfoques para disminuir la energía de las células T, enfoques que usan inmunocitos transfectados tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que emplean estirpes de células neoplásicas transfectadas con citocina y enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la formulación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de formulación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de formulación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un derivado de pirimidina de la Fórmula I,

22/ 225

como se define anteriormente, y un agente adicional anti-neoplásico, como se define anteriormente, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son principalmente útiles como agentes terapéuticos para uso en animales de sangre caliente (incluido el hombre), también poseen utilidad siempre que se requiera para inhibir los efectos de las enzimas PI3K. Por consiguiente, son útiles como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos en los cuales, por lo general:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, *es decir*, en el rango 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón, a menos que se especifique lo contrario;

(ii) las reacciones conducidas bajo radiación de microondas se realizaron usando un Sintetizador Smith (300 kilovatios) en un contexto normal o elevado, instrumento que utiliza una sonda de temperatura para ajustar la salida de potencia de microondas automáticamente, con el fin de mantener la temperatura requerida;

(iii) en general, el curso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía analítica de líquidos de alto rendimiento (HPLC); los tiempos de reacción que se dan no son necesariamente el mínimo obtenible;

(iv) cuando fue necesario, las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, los procedimientos de desarrollo se llevaron a cabo luego del retiro de los sólidos residuales por filtración; las evaporaciones se condujeron por evaporación rotativa *in vacuo*;

(v) los rendimientos, donde se presentan, no son necesariamente los máximos obtenibles, y, cuando fue necesario, las reacciones se repitieron si se requería una mayor cantidad del producto de reacción;

(vi) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula I se confirmaron por resonancia magnética nuclear (NMR) y/o técnicas de espectro de masa; los datos de espectro de masa por

224 226

electroaspersión se obtuvieron usando un espectrómetro LC/masa Waters ZMD o Waters ZQ, adquiriendo datos de iones positivos y negativos; generalmente, sólo se divulgan iones relacionados con la estructura original; los valores de desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear de protones se midieron en la escala delta usando un espectrómetro Bruker Spectrospin DPX300 que operaba a una potencia de campo de 300 MHz; se han empleado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio;

(vii) a menos que se especifique lo contrario, los compuestos que contenían un átomo de carbono y/o azufre asimétrico no se resolvieron;

(viii) los intermedios no se purificaron necesariamente en forma completa, pero sus estructuras y pureza se evaluaron por TLC, HPLC analítica, análisis infrarrojo (IR) y/o NMR;

(ix) a menos que se especifique lo contrario, la cromatografía de columna (por el procedimiento de destello) y cromatografía de líquidos de rendimiento medio (MPLC) se realizaron en sílice Merck Kieselgel (Artículo 9385);

(x) HPLC preparativa se llevó a cabo en sílice de fase reversa C18, por ejemplo en una columna preparativa de fase reversa Waters 'Xterra' (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares como eluyente, por ejemplo mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% ácido acético o 1% hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$)) y acetonitrilo;

(xi) se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analítica; en general, se empleó sílice de fase reversa con un caudal de alrededor de 1 ml por minuto y la detección se hizo por Espectrometría de Masa con Electroaspersión y por absorbencia UV en una longitud de onda de 254 nm; para cada método el Disolvente A: fue agua y el Disolvente B fue acetonitrilo; se usaron las siguientes columnas y mezclas de disolventes:-

Método A1: Columna Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å (sílice de 4 micrones, 2.1 mm de diámetro, 50 mm de longitud) utilizando un Disolvente C que comprendía 0.1% hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$))

130 227

en agua desionizada y una gradiente de disolventes durante 4 minutos a partir de una mezcla 90:5:5 de los Disolventes A, B y C, respectivamente, a una mezcla 95:5 de los Disolventes B y C;

Método A2: Columna Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å (sílice de 4 micrones, 2.1 mm de diámetro, 50 mm de longitud) utilizando un Disolvente C que comprendía 0.1% hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$) en agua desionizada y una gradiente de disolventes durante 4 minutos a partir de una mezcla 95:5 de los Disolventes B y C, respectivamente, a una mezcla 58:37:5 de los Disolventes A, B y C respectivamente;

Método A3: Columna de fase reversa Waters 'Xterra' (sílice de 5 micrones, 2 mm de diámetro, 50 mm de longitud) usando un Disolvente C que contenía una solución 10 mM de bicarbonato de amonio acuoso (ajustada a pH 10 mediante la adición de amoníaco) y una gradiente de disolventes durante 4 minutos a partir de una mezcla 1:99 de los Disolventes B y C a 100% Disolvente B;

Método B1: Columna Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å (sílice de 4 micrones, 2.1 mm de diámetro, 50 mm de longitud) usando un Disolvente C que contenía una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo (la mezcla contenía 1% ácido fórmico) y una gradiente de disolventes durante 4 minutos a partir de una mezcla 90:5:5 de los Disolventes A, B y C, respectivamente, a una mezcla 95:5 de los Disolventes B y C;

Método B2: Columna Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å (sílice de 4 micrones, 2.1 mm de diámetro, 50 mm de longitud) usando un Disolvente C que contenía una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo (la mezcla contenía 1% ácido fórmico) y una gradiente de disolventes durante 4 minutos a partir de una mezcla 90:5 de los Disolventes A y C a una mezcla 58:37:5 de los Disolventes A, B y C respectivamente;

Método B3: Columna Phenomenex Synergi MAX-RP 80Å (sílice de 4 micrones, 2.1 mm de diámetro, 50 mm de longitud) usando un Disolvente C que contenía una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo (la mezcla contenía 1% ácido fórmico) y una gradiente de disolventes durante 4 minutos a partir

228

de una mezcla 35:60:5 de los Disolventes A, B y C, respectivamente, a una mezcla 95:5 de los Disolventes B y C;

(xii) donde ciertos compuestos se obtuvieron como una sal de adición de ácido, por ejemplo una sal mono-clorhidrato o una sal di-clorhidrato, la estequiometría de la sal se basó en el número y la naturaleza de los grupos básicos en el compuesto; por lo general no se determinó la estequiometría de la sal, por ejemplo por medio de datos de análisis elemental;

(xiii) se han utilizado las siguientes abreviaturas:-

DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMA	<u>N,N</u> -dimetilacetamida
DMF	<u>N,N</u> -dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

2-(3-Hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-(3-piperidin-4-ilcarbonilaminofenil)pirimidina

Diisopropiletilamina (0.031 ml) se agregó a una mezcla agitada de ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0.03 g), hexafluorofosfato (V) de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.049 g) y DMA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agregó a 4-(3-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.043 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El DMA se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente de disolvente crecientemente polar de 0% a 5% metanol en cloruro de metileno como eluyente. Una mezcla del material así obtenido y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se evaporó. Se agregó acetonitrilo y la mezcla se re-evaporó. El residuo se purificó por HPLC usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua [que contenía 1%

932 229

hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$) y acetonitrilo como eluyente. El material así obtenido se purificó aún más por cromatografía de columna en sílice de fase reversa usando una columna 'Isolute SCX-3' (1 g; International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK) lavando inicialmente la columna con metanol, seguido por elución con una solución 7M de amoníaco metanólico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido (0.012 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6 & $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.95-2.06 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.78 (d, 8H), 4.58 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.33-8.43 (m, 3H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 474.

La 4-(3-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (3.66 g), ácido 3-nitrofenilbórico (3.34 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.02 g), una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (6.36 g) y 1,2-dimetoxietano (60 ml) se agitó y se calentó a 90°C durante 30 minutos y a 85°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con cloruro de metileno (20 ml). Se obtuvo así 2,6-dicloro-4-(3-nitrofenil)pirimidina (1.1 g), la cual se utilizó sin caracterización posterior.

Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(3-nitrofenil)pirimidina (1.1 g), morfolina (0.177 g) y DMA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se re-suspendió en cloruro de metileno. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de cloruro de metileno. Se obtuvo así 2-cloro-6-morfolino-4-(3-nitrofenil)pirimidina (0.262 g), la cual se utilizó sin purificación adicional. Una muestra (0.02 g) del material se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente de disolvente crecientemente polar de 0% a 3% acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente para producir 2-cloro-6-morfolino-4-(3-nitrofenil)pirimidina

239

purificada como un sólido (0.014 g); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 3.74 (d, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.92 (t, 1H).

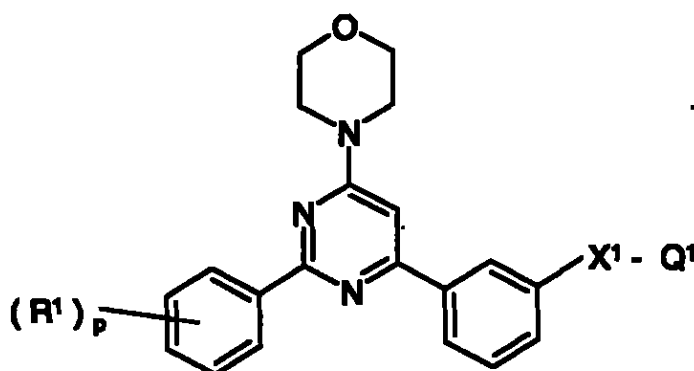
Una mezcla de 2-cloro-6-morfolino-4-(3-nitrofenil)pirimidina (0.242 g), ácido 3-hidroximetilfenilbórico (0.272 g), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0.018 g), una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (0.68 g) y 1,2-dimetoxietano (5 ml) se agitó y se calentó a 120°C usando radiación de microondas durante 10 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno en un tubo de vidrio sellado. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente crecientemente polar de 0% a 10% metanol en cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-(3-nitrofenil)pirimidina como un sólido (0.142 g); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 3.71-3.94 (m, 8H), 4.62 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.86 (t, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.09 (t, 1H).

Una mezcla de una porción (0.12 g) del material así obtenido, dihidrato de cloruro estannoso (0.275 g), acetato de etilo (3 ml) y etanol (3 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trató con una mezcla de cloruro de metileno (20 ml) y una solución concentrada de hidróxido de amonio acuoso (2 ml, d=0.88). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente crecientemente polar de 0% a 10% metanol en cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 4-(3-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.102 g); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 3.77 (d, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.2-5.27 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.41 (s, 1H).

94/231

Ejemplo 2

Usando procedimientos análogos a los descritos en Ejemplo 1, la 4-(3-aminofenil)-6-morfolinopirimidina apropiada se hizo reaccionar con el ácido carboxílico adecuado para producir los compuestos descritos en Tabla 1. A menos que se especifique lo contrario, grupos amino primarios y secundarios en el ácido carboxílico se protegieron por un grupo *N-terc*-butoxicarbonilo, el cual se retiró por tratamiento con ácido trifluoroacético como se describe en Ejemplo 1. Si ningún grupo amino primario o secundario estaba presente en el ácido carboxílico, se omitía el procedimiento de tratamiento con ácido trifluoroacético, que se describe en Ejemplo 1.

Tabla 1

No. & Nota	(R¹) _p	X¹-Q¹
[1]	3-hidroximetilo	piperidin-3-ilcarbonilamino
[2]	3-hidroximetilo	2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido
[3]	3-hidroximetilo	2-piperidin-4-iloxiacetamido
[4]	3-hidroximetilo	3-aminometilbenzamido

Notas Los productos arrojaron los datos característicos mostrados a continuación.

[1] Ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos catacterísticos:-
Espectro NMR: (DMSOd₆) 1.42-1.74 (m, 3H), 1.91-2.0 (m, 1H), 2.54-2.66

(m, 1H), 2.71-2.8 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.41-7.5 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 2H), 8.34- 8.44 (m, 3H), 10.2 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 474.

[2] Ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos catacterísticos:- Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.19 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.71-3.85 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.24-5.3 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.83-7.98 (m, 2H), 8.33-8.44 (m, 3H), 9.84 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 503.

[3] Ácido 2-[N-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]acético se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos catacterísticos:- Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.37-1.57 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 3.72-3.86 (m, 8H), 4.13 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.85-8.0 (m, 2H), 8.33-8.47 (m, 3H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 504.

[4] Ácido 3-[N-(*terc*-butoxicarbonil)aminometil]benzoico se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos catacterísticos:- Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.7-3.88 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.21-5.33 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 3H), 8.36-8.46 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 496.

Ejemplo 3

2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-(4-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil) pirimidina

Diisopropiletilamina (0.048 ml) se agregó a una mezcla agitada de ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (0.038 g), hexafluorofosfato (V) de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0.066 g) y DMA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agregó 4-(4-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.05 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

140 233

durante 18 horas. El DMA se evaporó y el residuo se repartió en porciones entre cloruro de metileno y una solución de hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$). La capa orgánica se evaporó. Una mezcla del material así obtenido, ácido trifluoroacético (0.5 ml) y cloruro de metileno (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por HPLC usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua [que contenía 1% hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$)] y acetonitrilo como eluyente. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido (0.031 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.33 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 8H), 4.53 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.28 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 474.

La 4-(4-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

Diisopropiletilamina (6.3 g) se agregó a una solución agitada de 2,4,6-tricloropirimidina (10 g) en cloruro de metileno (100 ml) que se había enfriado a 0°C. Se agregó morfolina (4.3 g) lentamente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando un gradiente de disolvente crecientemente polar de mezclas de isohexano y cloruro de metileno. Se recogió el producto isomérico más polar. Se obtuvo así 2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina como un sólido (7.8 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 3.60-3.74 (m, 8H), 6.96 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 234.

Una mezcla de ácido 3-hidroximetilfenilbórico (4.5 g), 2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina (7 g), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0.35 g), una

234

solución acuosa saturada de carbonato de sodio (12.7 g) y 1,4-dioxano (250 ml) se agitó y se calentó a 105°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se evaporó. El residuo se repartió en porciones entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El material así obtenido se trituró bajo metanol. El sólido resultante se aisló, se lavó con metanol y se secó. Se obtuvo así 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (2.25 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.58-3.81 (m, 8H), 4.57 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.27 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 306.

Durante un período de 1 hora, gas nitrógeno se pasó a través de una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5.13 g), 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (6.5 g) y 1,4-dioxano (175 ml). Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.23 g) seguido por una solución acuosa saturada que contenía carbonato de sodio (9.03 g). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 86°C durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó a su vez con 1,4-dioxano y agua destilada y se secó. Se obtuvo así 4-(4-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (6.81 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.76 (s, 8H), 4.6 (d, 2H), 5.25 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.67 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.32 (m, 1H), 8.41 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 363.

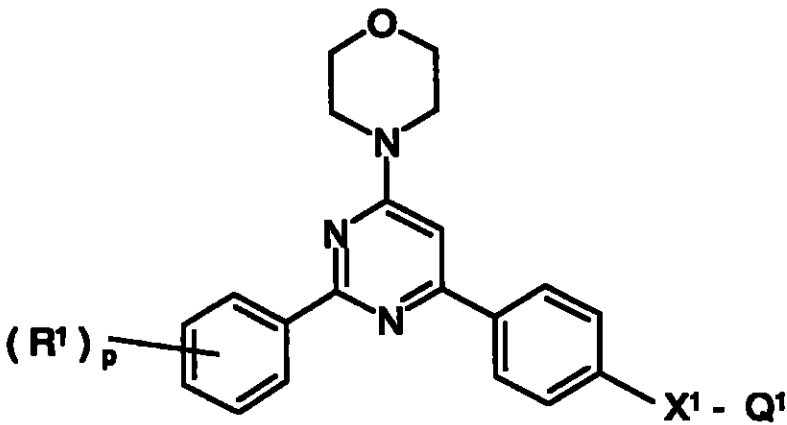
Ejemplo 4

Usando procedimientos análogos a los descritos en Ejemplo 3, la 4-(4-aminofenil)-6-morfolinopirimidina apropiada se hizo reaccionar con el ácido carboxílico adecuado para producir los compuestos descritos en Tabla II. A menos que se especifique lo contrario, grupos amino primarios y secundarios en el ácido carboxílico se protegieron por un grupo *N*-terc-butoxicarbonilo, el cual se retiró por tratamiento con ácido trifluoroacético como se describe en Ejemplo 3. Si ningún grupo amino primario o

13/6 235

secundario estaba presente en el ácido carboxílico, se omitía el procedimiento de tratamiento con ácido trifluoroacético, que se describe en Ejemplo 3.

Tabla II



No. & Nota	(R¹) _p	X¹-Q¹
[1]	3-hidroximetilo	isobutirilamino
[2]	3-hidroximetilo	(2 <i>S</i>)-2-hidroxiciclohex-1-ilcarbonilamino
[3]	3-hidroximetilo	glicilamino
[4]	3-hidroximetilo	(<i>N</i> -metilglicil)amino
[5]	3-hidroximetilo	(<i>N</i> -etilglicil)amino
[6]	3-hidroximetilo	(<i>N</i> -metil-1-valil)amino
[7]	3-hidroximetilo	(<i>N,N</i> -dimetilglicil)amino
[8]	3-hidroximetilo	(<i>N</i> -acetilglicil)amino
[9]	3-hidroximetilo	(<i>N</i> -acetilseril)amino
[10]	3-hidroximetilo	3-(<i>N,N</i> -dimetilcarbamoil)propionamino
[11]	3-hidroximetilo	piperidin-4-ilcarbonilamino
[12]	3-hidroximetilo	1-metilpiperidin-4-ilcarbonilamino
[13]	3-hidroximetilo	(1-metilprolil)amino
[14]	3-hidroximetilo	[(4 <i>R</i>)-4-hidroxi-1-prolil]amino
[15]	3-hidroximetilo	azetidin-2-ilcarbonilamino
[16]	3-hidroximetilo	2-[(3 <i>S</i>)-piperidin-3-il]acetamido

236

[17]	3-hidroximetilo	2-piperidin-4-iloxiacetamido
[18]	3-hidroximetilo	3-aminometilbenzamido
[19]	3-hidroximetilo	4-aminometilbenzamido
[20]	3-hidroximetilo	isonicotinoilamino
[21]	3-hidroximetilo	pirazin-2-ilcarbonilamino
[22]	3-hidroximetilo	(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)carbonilamino
[23]	3-hidroximetilo	(2 <i>S</i>)-3-pirrolin-2-ilcarbonilamino
[24]	3-hidroximetilo	3-piridin-3-ilpropionamido
[25]	3-hidroximetilo	2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)acetamido
[26]	3-hidroximetilo	5-metilisoxazol-4-ilcarbonilamino
[27]	3-hidroximetilo	1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-ilcarbonilamino
[28]	3-hidroximetilo	2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)acetamido
[29]	3-hidroximetilo	3-piridazin-4-ilpropionamido

Notes Los productos arrojaron los datos característicos mostrados a continuación.

[1] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.12 (d, 6H), 2.6-2.67 (m, 3H), 2.64-2.67 (m, 1H), 3.72- 3.82 (m, 8H), 4.59 (d, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.31-8.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 433.

[2] Espectro de Masa: M+H⁺ 490; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.24 minutos.

[3] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.72-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 420.

[4] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.34 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 434.

[5] Espectro de Masa: M+H⁺ 448; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.84 minutos.

237

[6] Espectro de Masa: $M+H^+$ 476; HPLC: método B1 , Tiempo de Retención 1.1 minutos.

[7] Espectro de Masa: $M+H^+$ 448; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 2.86 minutos.

[8] Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 462.

[9] Espectro de Masa: $M+H^+$ 492; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.44 minutos.

[10] Espectro de Masa: $M+H^+$ 490; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 2.64 minutos.

[11] Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.48-1.6 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 474.

[12] Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.62-1.74 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.24-5.28 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 488.

[13] Espectro de Masa: $M+H^+$ 474; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 3.07 minutos.

[14] Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.79-1.9 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.83-2.9 (m, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 8H), 3.99 (t, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.79-4.84 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.26-8.45 (m, 4H), 10.22 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 476.

[15] Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 3.3 (s, 3H), 3.74-3.84 (m, 8H), 3.92 (d, 2H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 446.

[16] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.06-1.17 (m, 1H), 1.3-1.42 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 488.

[17] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.34-1.44 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.92-3.0 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 4.59-4.63 (m, 2H), 5.23-5.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.43 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 504.

[18] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.75-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 3H), 8.27-8.39 (m, 3H), 8.45 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 496.

[19] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.73-3.86 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.94-8.05 (m, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 8.45 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 496.

[20] Espectro de Masa: M+H⁺ 468; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 1.45 minutos.

[21] Espectro de Masa: M+H⁺ 469; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 2.89 minutos.

[22] Espectro de Masa: M+H⁺ 471; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 2.86 minutos.

[23] Espectro de Masa: M+H⁺ 458; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 1.07 minutos.

[24] Espectro de Masa: M+H⁺ 496; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 2.78 minutos.

[25] Espectro de Masa: M+H⁺ 499; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.88 minutos.

[26] Espectro de Masa: M+H⁺ 472; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.28 minutos.

239

[27] Espectro de Masa: $M+H^+$ 458; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.3 minutos.

[28] Espectro de Masa: $M+H^+$ 473; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.15 minutos.

[29] Espectro de Masa: $M+H^+$ 497; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.62 minutos.

Ejemplo 5

2-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-6-morfolino-4-(3-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)pirimidina

Una mezcla de ácido 2-fluoro-3-hidroxifenilbórico (0.058 g), 2-cloro-6-morfolino-4-(3-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)pirimidina (0.151 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.014 g), una solución acuosa saturada que contenía carbonato de sodio (0.106 g) y 1,4-dioxano (3 ml) se puso en un tubo de vidrio sellado bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 140°C usando radiación de microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se repartió en porciones entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua [que contenía 1% hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$)] y acetonitrilo como eluyente. El material así obtenido se purificó aún más por cromatografía de columna en sílice usando un gradiente crecientemente polar de 0% a 10% metanol en cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido incoloro (0.013 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.48 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.71 (m, 8H), 7.05 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 478.

El ácido 2-fluoro-3-hidroxifenilbórico usado como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

240

Una solución de tribromuro de boro (0.85 ml) en cloruro de metileno seco (2 ml) se agregó a una solución agitada de ácido 2-fluoro-3-metoxifenilbórico (0.51 g) en cloruro de metileno seco (20 ml), que se había enfriado a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó metanol (7 ml) y la reacción se agitó durante una hora más a 0°C. La mezcla resultante se evaporó. Se agregó metanol (2 ml) al residuo y la solución se evaporó. El residuo se trituró bajo éter dietílico y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se trituró bajo acetonitrilo. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó. Se obtuvo así ácido 2-fluoro-3-hidroxifenilbórico (0.064 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 6.86-6.98 (m, 3H), 8.07 (s, 2H), 9.47 (s, 1H).

La 2-cloro-6-morfolino-4-(3-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)pirimidina usada como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

Dihidrato de cloruro estannoso (12 g) se agregó a una suspensión agitada de 2-cloro-6-morfolino-4-(3-nitrofenil)pirimidina (4.27 g) en acetato de etilo (220 ml) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 60°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y hidróxido de amonio acuoso (d=0.88; 60 ml) se agregó. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, luego de lo cual la capa de acetato de etilo se extrajo por decantación. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente crecientemente polar de 0% a 30% acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 4-(3-aminofenil)-2-cloro-6-morfolinopirimidina como un sólido (1.29 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.69 (s, 8H), 5.26 (s, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (t, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 291.

Diisopropiletilamina (1.07 g) se agregó a una solución agitada de ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (1.23 g), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (2.04 g) y DMA (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó 4-(3-aminofenil)-2-cloro-6-

241

morfolinopirimidina (1.2 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó y el residuo se adsorbió en sílice de fase reversa usando una columna 'Isolute SCX-3' (50 g) y se dejó reposar durante 5 minutos. La columna se eluyó inicialmente con una mezcla 10:1 de cloruro de metileno y metanol. Se obtuvo así 4-{3-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-ilcarbonilamino]fenil}-2-cloro-6-morfolinopirimidina (0.52 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.41 (s, 9H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.81-1.9 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.43-3.84 (m, HH), 6.7 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H). Más tarde, la columna se eluyó con una solución 7M de amoníaco metanólico. Se obtuvo así 2-cloro-6-morfolino-4-(3-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)pirimidina como un sólido (0.52 g); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.69-1.82 (m, 3H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, HH), 6.75 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.04 (s, 1H).

Ejemplo 6

2-(3-Hidroxifenil)-6-morfolino-4-(3-piperidin-3-ilcarbonilaminofenil)pirimidina

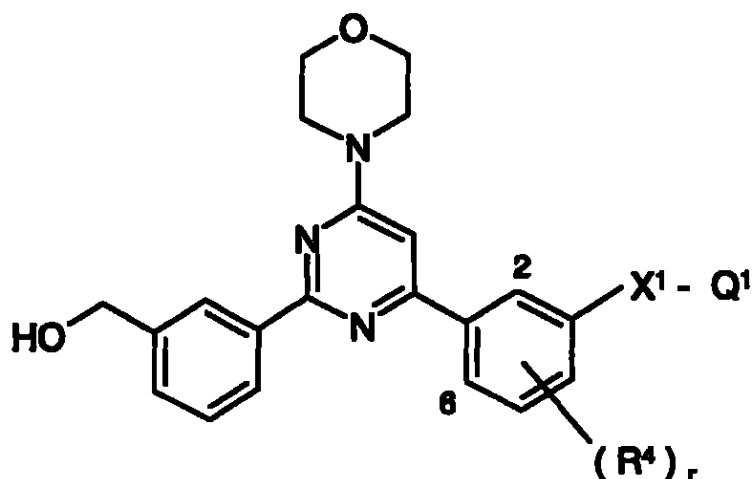
Una mezcla de 4-{3-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-ilcarbonilamino]fenil}-2-cloro-6-morfolinopirimidina (0.05 g), ácido 3-hidroxifenilbórico (0.0275 g), complejo 1:1 de fluoruro de cesio (0.03 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (0.004 g), y metanol (2 ml) se puso en un tubo de vidrio sellado bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se agregó a una columna 'isolute SCX3' (que se había equilibrado previamente con metanol). La columna se eluyó inicialmente con metanol, seguido por una solución 7M de amoníaco metanólico. Se obtuvo así una muestra de 4-{3-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-3-ilcarbonilamino]fenil}-2-(3-hidroxifenil)-6-morfolinopirimidina, que se disolvió en cloruro de metileno (1.5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.5 ml) a temperatura ambiente durante 30

minutos. El disolvente y el exceso de ácido trifluoroacético se evaporaron y el residuo resultante se purificó por HPLC usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua [que contenía 0.1% ácido trifluoroacético] y acetonitrilo como eluyente. El material así obtenido se pasó por una columna 'Isolute SCX-3' de sílice de fase reversa (10 g) usando inicialmente metanol y, más tarde, una solución 7M de amoníaco metanólico como eluyentes. El material así obtenido se trituró bajo éter dietílico. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo así el compuesto del título (0.02 g); Espectro de Masa: $M+H^+$ 460; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 1.1 minutos.

Ejemplo 7

Usando procedimientos análogos a los descritos en Ejemplo 1, la 4-(3-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina apropiada se hizo reaccionar con el ácido carboxílico adecuado para producir los compuestos descritos en Tabla III. A menos que se especifique lo contrario, grupos amino primarios y secundarios en el ácido carboxílico se protegieron por un grupo *N-terc*-butoxicarbonilo, el cual se retiró por tratamiento con ácido trifluoroacético como se describe en Ejemplo 1.

Tabla III



243

115

No. & Nota	(R ¹) _p	X ¹ -Q ¹
[1]	6-fluoro	piperidin-3-ilcarbonilamino
[2]	6-fluoro	2-piperidin-4-iloxiacetamido
[3]	4-fluoro	piperidin-3-ilcarbonilamino
[4]	4-metilo	piperidin-4-ilcarbonilamino

Notes Los productos arrojaron los datos característicos mostrados a continuación.

[1] Ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos catacterísticos:-
Espectro NMR: (DMSOd₆) 1.32-1.47 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.0-3.08 (m, 1H), 3.76 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.83- 7.91 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.3-8.39 (m, 2H), 10.14 (s, 1H);
Espectro de Masa: M+H⁺ 492.

La 4-(3-amino-6-fluorofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

Una mezcla de 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.31 g), ácido 3-amino-6-fluorofenilbórico (0.185 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.017 g), una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (0.424 g) y 1,4-dioxano (16 ml) se puso en un tubo de vidrio sellado bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 120°C usando radiación de microondas durante 15 minutos. Se agregó una segunda porción (0.185 g) de ácido 3-amino-6-fluorofenilbórico y la mezcla de reacción se calentó a 140°C usando el mismo procedimiento. La mezcla de reacción resultante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente crecientemente polar de 0% a 100% acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 4-(3-amino-6-fluorofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina como un sólido (0.343 g); Espectro NMR: (DMSOd₆) 3.67-3.78 (m, 8H), 4.59 (d,

2H), 5.13 (s, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.31 (t, 1H), 8.37 (s, 1H).

[2] Ácido ácido 2-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]acético se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos catacterísticos:- Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.28-1.44 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.21-5.32 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 522.

[3] Espectro NMR: (DMSO_d₆ & CD₃CO₂D) 1.68-1.77 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.9-3.38 (m, 5H), 3.71-3.83 (m, 8H), 4.59 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 8.05-8.12 (m, 1H), 8.3-8.34 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.66 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 492.

La 4-(3-amino-4-fluorofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó por la reacción de ácido 3-amino-4-fluorofenilbórico y 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usando un procedimiento análogo al descrito en Nota [1] de más arriba. El material de partida requerido arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.77 (s, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.23-5.29 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.40 (s, 1H).

[4] Ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: M+H⁺ 448; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.14 minutos.

La 4-(3-amino-4-metilfenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó por la reacción de ácido 3-amino-4-metilfenilbórico y 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usando un procedimiento análogo al descrito en Nota [1] más arriba. El material de partida requerido arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: M+H⁺ 377.

245

Ejemplo 8**2-(3-Hidroxifenil)-6-morfolino-4-(6-fluoro-3-piperidin-3-ilcarbonilammofenil)pirimidina**

Usando procedimientos análogos a los descritos en Ejemplo 1, 4-(3-amino-6-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-6-morfolinopirimidina (0.153 g) se hizo reaccionar con ácido *N*-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (0.107 g) y el producto resultante se trató con ácido trifluoroacético. Se obtuvo así el compuesto del título (0.138 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.86 (máximo amplio, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.85 (máximo amplio, 1H), 2.95 (t, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.75 (s, 8H), 6.91 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 478.

La 4-(3-amino-6-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

Una solución de carbonato de sodio (1.89 g) en el volumen mínimo de agua destilada se agregó a una mezcla de 2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina (1.04 g), ácido 3-hidroxifenilbórico (0.472 g) y 1,4-dioxano (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.111 g) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió en porciones entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente crecientemente polar de 0% a 30% acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvo así 4-cloro-2-(3-hidroxifenil)-6-morfolinopirimidina como un sólido (0.38 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.70(t, 8H), 6.9 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 9.6 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 292.

Una solución de carbonato de sodio (0.16 g) en el volumen mínimo de agua destilada se agregó a una mezcla de 4-cloro-2-(3-hidroxifenil)-6-morfolinopirimidina (0.107 g), ácido 3-amino-6-fluorofenilbórico (0.071 g)

y 1,4-dioxano (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.015 g) y la mezcla resultante se puso en un tubo de vidrio sellado bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 120°C usando radiación de microondas durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió en porciones entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando una gradiente crecientemente polar de 0% a 100% acetato de etilo en cloruro de metileno. Se obtuvo así 4-(3-amino-6-fluorofenil)-2-(3-hidroxifenil)-6-morfolinopirimidina como un sólido (0.076 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 3.74 (m, 8H), 5.13 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 9.48 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 367.

Ejemplo 9

4-[6-Fluoro-3-(piperazin-1-ilcarbonilamino)fenil]-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, 4-(3-amino-6-fluorofenil)-2-(3-hidroxi metilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.06 g) y diisopropiletilamina (0.054 ml) se agregaron a la vez a una solución agitada de bis(triclorometil) carbonato (0.03 g) en dioxano seco (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó *terc*-butil piperazin-1-carboxilat (0.057 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron. Se agregaron ácido trifluoroacético (1 ml) y cloruro de metileno (1 ml) al residuo y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua [que contenía 1% hidróxido de amonio acuoso (d=0.88)] y acetonitrilo como eluyente. El material así obtenido se trató con metanol y

247

la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El material resultante se trituro bajo éter dietílico para producir un sólido, el cual se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo así el compuesto del título (0.017 g); Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.61-2.74 (m, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.75 (s, 8H), 4.57-4.62 (m, 2H), 5.25 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 493.

Ejemplo 10

2-(3-Hidroximetilfenil)-6-morfolino-4-(3-piperazin-1-ilcarbonilaminofenil) pirimidina

Usando procedimientos análogos a los descritos en Ejemplo 9, bis(triclorometil) carbonato se hizo reaccionar con 4-(3-aminofenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina y *terc*-butil piperazin-1-carboxilato. El producto resultante se trató con ácido trifluoroacético. Se obtuvo así el compuesto del título en 33% de rendimiento; Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.7-2.75 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.73-3.86 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H), 1.19-1.33 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35-8.43 (m, 2H), 8.6 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 475.

Ejemplo 11

2-(3-Hidroximetilfenil)-4-[3-(N-metil-N-piperidin-4-ilcarbonilamino)fenil]-6-morfolinopirimidina

Una solución de bencil 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato (0.114 g) en THF (0.5 ml) se agregó a una solución de 2-(3-hidroximetilfenil)-4-[3-(N-metilamino)fenil]-6-morfolinopirimidina (0.102 g) y diisopropiletilamina (0.076 ml) en THF (1.5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se repartió en porciones entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice

usando una mezcla de disolvente crecientemente polar de isohexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así 4-{3-[*N*-(1-benciloxicarbonilpiperidin-4-ilcarbonil)-*N*-metilamino]fenil}-2-(3-hidroxifenil)-6-morfolinopirimidina; Espectro de Masa: $M+H^+$ 622; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.57 minutos.

Una mezcla del aceite así obtenido y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de fase reversa usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) usando mezclas decrecientemente polares de 0.1% hidróxido de amonio acuoso y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título como un aceite (0.04 g); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.61 (s, 4H), 2.22-2.43 (m, 4H), 2.88-3.0 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.72-3.9 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.41- 7.54 (m, 3H), 7.6-7.69 (m, 1H), 8.22-8.3 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H), 8.43 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 488; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.33 minutos.

La 2-(3-hidroximetilfenil)-4-[3-(*N*-metilamino)fenil]-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

Durante un período de 15 minutos, gas nitrógeno se pasó por una mezcla de *tert*-butil *N*-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato (0.459 g), 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.366 g), carbonato de sodio (0.51 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.07 g), agua (3 ml) y 1,4-dioxano (12 ml), que se había puesto en un tubo de vidrio. El tubo de vidrio se taponó y la mezcla se calentó a 130°C usando radiación de microondas durante 15 minutos. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el residuo se enjuagó con DMF. Los filtrados se mezclaron y se concentraron a un volumen bajo. Se agregó agua (20 ml) al residuo. La trituración produjo un sólido que se recogió por filtración, se enjuagó a su vez con agua, metanol y éter dietílico y se secó. Se obtuvo así 4-[3-(*N-tert*-butoxicarbonilamino)fenil]-2-(3-

15/249

hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina como una goma (0.165 g); Espectro de Masa: $M+H^+$ 463; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.62 minutos.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó gota a gota hidruro de aluminio y litio (solución 1M en THF; 2.16 ml) a una mezcla agitada de 4-[3-(*N-terc*-butoxicarbonilamino)-fenil]-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.167 g) y THF (4 ml). La mezcla así obtenida se agitó y se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se extinguió con una solución de sulfato de sodio acuoso saturado. Se agregó acetato de etilo a la mezcla y se decantó la solución orgánica sobrenadante. La capa acuosa se enjuagó dos veces con acetato de etilo por decantación. Las soluciones combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Se obtuvo así 2-(3-hidroximetilfenil)-4-[3-(*N*-metilamino)fenil]-6-morfolinopirimidina como una goma (0.14 g); Espectro de Masa: $M+H^+$ 377; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.21 minutos.

Ejemplo 12

2-(3-Hidroximetilfenil)-4-[4-(*N*-metilcarbamoil)fenil]-6-morfolinopirimidina

Una mezcla 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.031 g), ácido 4-(*N*-metilcarbamoil)fenilbórico (0.02 g), fluoruro de cesio (0.038 g), un complejo 1:1 de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con cloruro de metileno (1.6 mg), y metanol (2 ml) se puso en un tubo de vidrio sellado bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 140°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró bajo agua. El sólido resultante se aisló y se purificó por HPLC usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua [que contenía 1% hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$)] y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido (8.6 mg);

Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.83 (d, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H), 4.62 (d, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.34-8.4 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 405.

Ejemplo 13

4-(3-Carbamoilfenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 12, 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-carbamoilfenilbórico para producir el compuesto del título en 23% de rendimiento; Espectro de Masa: M+H⁺ 391; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.53 minutos.

Ejemplo 14

4-[3-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenil]-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina

Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 12, 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenilbórico para producir el compuesto del título en 31% de rendimiento; Espectro de Masa: M+H⁺ 419; HPLC: método B1, Tiempo de Retención 1.55 minutos.

Ejemplo 15

4-{3-[4-(Aminometil)piperidin-1-ilcarbonil]fenil}-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina

Diisopropiletilamina (0.038 ml) se agregó a una mezcla agitada de 4-(3-carboxifenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.039 g), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N'*-tetrametiluronio (0.038 g) y DMF (0.3 ml) y la mezcla de reacción se sometió a sonicación a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se agregó una solución de 4-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)piperidina (0.032 g) en DMF (0.2 ml) y la mezcla resultante se sometió a sonicación durante 1 minuto y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se

evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético (2 ml), cloruro de metileno (2 ml) y agua (0.5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en etanol y la solución se evaporó. El residuo se disolvió en DMF (4.4 ml) y se basificó por la adición de unas cuantas gotas de hidróxido de amonio acuoso. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC usando una columna Waters 'Xterra' preparativa de fase reversa (sílice de 5 micrones, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas decrecientemente polares de agua [que contenía 1% hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$)] y acetonitrilo como eluyente. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido; Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.02-1.14 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.9-2.97 (m, 2H), 3.16-3.2 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 8H), 4.61 (s, 2H), 5.23-5.3 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.35-8.45 (m, 3H), 8.57 (t, 1H), 8.67 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 488; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 3.72 minutos.

La 4-(3-carboxifenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina usada como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

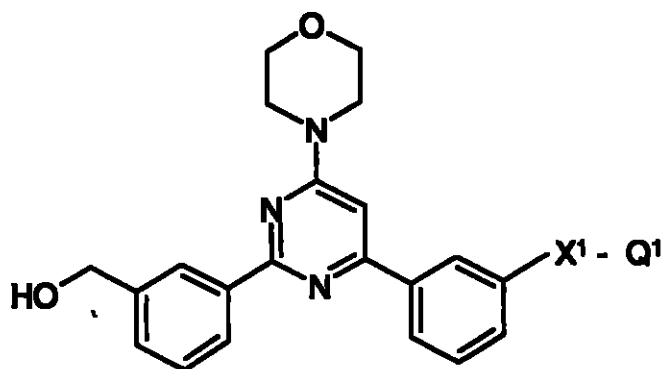
Una solución de carbonato de sodio (0.848 g) en agua (10 ml) se agregó a una mezcla de 4-cloro-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.612 g), ácido 3-carboxifenilbórico (0.332 g) y 1,4-dioxano (25 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno, se agitó y se calentó a 50°C. Se tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.046 g) y la mezcla agitada se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó. Se agregó acetato de etilo al residuo, seguido por agua que contenía ácido acético. La suspensión resultante se aisló por filtración y se lavó a su vez con una mezcla 9:1 de éter dietílico y metanol con éter dietílico. El sólido así obtenido se secó. Se obtuvo así 4-(3-carboxifenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina (0.483 g); Espectro NMR: (DMSO-d_6) 3.71-3.88 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.29 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43-

7.49 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.81 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 392.

Ejemplo 16

Usando procedimientos análogos a los descritos en Ejemplo 15, 4-(3-carboxifenil)-2-(3-hidroximetilfenil)-6-morfolinopirimidina se hizo reaccionar la amina apropiada para producir los compuestos descritos en Tabla IV. A menos que se especifique lo contrario, grupos amino primarios o secundarios en la amina (distintos de los grupos amino que forman parte de un grupo amida) se protegieron o un grupo *N-terc*-butoxicarbonilo, el cual se retiró por tratamiento con ácido trifluoroacético como se describe en Ejemplo 15. Si ningún grupo amino primario o secundario estaba presente, se omitía el procedimiento de tratamiento con ácido trifluoroacético, que se describe en Ejemplo 15.

Tabla IV



No. & Nota	X ¹	Q ¹
[1]	CONH	etilo
[2]	CONH	isopropilo
[3]	CON(Me)	isopropilo
[4]	CONH	propilo
[5]	CONH	ciclobutilo
[6]	CONH	ciclopent-3-en-1-ilo]
[7]	CONH	alilo

247 253

[8]	CONH	ciclopropilmetilo
[9]	CONH	tetrahidropiran-4-ilo]
[10]	CONH	2-etoxietilo
[11]	CONH	3-etoxipropilo
[12]	CONH	cianometilo
[13]	CON(Me)	cianometilo
[14]	CON(Et)	2-cianoetilo
[15]	CONH	1-ciano-1-metiletilo
[16]	CONH	5-cianopentilo
[17]	CONH	2-metilsulfonietilo
[18]	CONH	carbamoilmetilo
[19]	CONH	1-carbamoiletilo
[20]	CONH	<i>N</i> -metilcarbamoilmetilo
[21]	CONH	<i>N</i> -isopropilcarbamoilmetilo
[22]	CON(Me)	<i>N,N</i> -dimetilcarbamoilmetilo
[23]	CONH	2-carbamoiletilo
[24]	CONH	pivaloilmetilo
[25]	CONH	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)butilo
[26]	CONH	3-metoxicarbonilpropilo
[27]	CONH	4-(aminometil)fenilo
[28]	CONH	4-aminobencilo
E29]	CONH	(2 <i>R</i>)-tetrahydrofuran-2-ilmetilo
[30]	CON(Me)	tetrahydrofuran-2-ilmetilo
[31]	CON(Me)	1,3-dioxolan-2-ilmetilo
[32]	CONH	1,4-dioxan-2-ilmetilo
[33]	CONH	5-metilisoxazol-3-ilmetilo
[34]	CONH	1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetilo
[35]	CON(Me)	1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetilo
[36]	CONH	2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etilo
[37]	CONH	2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etilo
[38]	CONH	piridin-3-ilmetilo
[39]	CON(Me)	piridin-2-ilmetilo
[40]	CON(Me)	piridin-4-ilmetilo

15/254

[41]	CONH	2-piridin-4-iletilo
[42]	CONH	5-metilpirazin-2-ilmetilo
[43]	CO	4-aminopiperidin-1-ilo
[44]	CO	3-cianometilpiperidin-1-ilo
[45]	CO	(2R)-2-carbamoilpirrolidin-1-ilo
[46]	CO	(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-ilo
[47]	CO	(2S)-2-metoximetilpirrolidin-1-ilo
[48]	CO	3-oxopiperazin-1-ilo
[49]	CO	5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo
[50]	CO	4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)piperazin-1-ilo

Notes Los productos arrojaron los datos característicos mostrados a continuación.

[1] Espectro de Masa: $M+H^+$ 419; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.72 minutos.

[2] Espectro de Masa: $M+H^+$ 433; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.1 minutos.

[3] Espectro de Masa: $M+H^+$ 447; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.9 minutos.

[4] Espectro de Masa: $M+H^+$ 433; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.11 minutos.

[5] Espectro de Masa: $M+H^+$ 445; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.11 minutos.

[6] Espectro de Masa: $M+H^+$ 457; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.23 minutos.

[7] Espectro de Masa: $M+H^+$ 431; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.8 minutos.

[8] Espectro de Masa: $M+H^+$ 445; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.17 minutos.

[9] Espectro de Masa: $M+H^+$ 475; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.92 minutos.

228/255

- [10] Espectro de Masa: $M+H^+$ 463; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.76 minutos.
- [11] Espectro de Masa: $M+H^+$ 477; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.83 minutos.
- [12] Espectro de Masa: $M+H^+$ 430; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 1.97 minutos.
- [13] Espectro de Masa: $M+H^+$ 444; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.03 minutos.
- [14] Espectro de Masa: $M+H^+$ 472; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.06 minutos.
- [15] Espectro de Masa: $M+H^+$ 458; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.13 minutos.
- [16] Espectro de Masa: $M+H^+$ 486; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.1 minutos.
- [17] Espectro NMR: ($DMSO_d_6$) 3.08 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.70-3.88 (m, 10H), 4.61 (d, 2H), 5.3 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.68 (t, 1H), 8.91 (t, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 497.
- [18] Espectro NMR: ($DMSO_d_6$) 3.72-3.92 (m, 10H), 4.61 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.63-7.69 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 8.43- 8.49 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.85-8.92 (m, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 448.
- [19] Espectro de Masa: $M+H^+$ 462; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.68 minutos.
- [20] Espectro de Masa: $M+H^+$ 462; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.66 minutos.
- [21] Espectro NMR: ($DMSO_d_6$) 1.09 (d, 6H), 3.78-3.92 (m, 11H), 4.61 (s, 2H), 5.3 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.0-8.04 (m, 1H), 8.37-8.41 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.70 (t, 1H), 8.83 (t, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 490.
- [22] Espectro de Masa: $M+H^+$ 490; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.76 minutos.

256

[23] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.41 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 8H), 4.61 (d, 2H), 5.31 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 8.36-8.4 (m, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 8.63-8.71 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 462.

[24] Espectro de Masa: M+H⁺ 489; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.29 minutos.

[25] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 1.43-1.53 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 3.74-3.8 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.35-8.46 (m, 3H), 8.63-8.68 (m, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 490.

[26] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.38-2.46 (m, 2H), 2.55 (d, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.6 (d, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.93-8.0 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.59-8.67 (m, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 491.

[27] Espectro de Masa: M+H⁺ 496; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.46 minutos.

[28] Espectro de Masa: M+H⁺ 496; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.78 minutos.

[29] Espectro de Masa: M+H⁺ 475; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 2.74 minutos.

[30] Espectro de Masa: M+H⁺ 489; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.04 minutos.

[31] Espectro de Masa: M+H⁺ 491; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.98 minutos.

[32] Espectro de Masa: M+H⁺ 491; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.88 minutos.

[33] Espectro de Masa: M+H⁺ 486; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.1 minutos.

[34] Espectro de Masa: M+H⁺ 471; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.34 minutos.

[35] Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.96 (s, 3H), 3.74-3.88 (m, 8H), 4.49 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.73 (s, 1H), 5.3 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33

257

(d, 1H), 7.44-7.5 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 1H), 8.32-8.46 (m, 4H), 8.52 (s, 1H), 12.06 (d, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 485.

[36] Espectro de Masa: $M+H^+$ 485; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.83 minutos.

[37] Espectro de Masa: $M+H^+$ 485; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.45 minutos.

[38] Espectro de Masa: $M+H^+$ 482; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.69 minutos.

[39] Espectro de Masa: $M+H^+$ 496; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.99 minutos.

[40] Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 2.92-3.05 (m, 3H), 3.73-3.9 (m, 8H), 4.56 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.18-7.72 (m, 7H), 8.24-8.65 (m, 6H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 496.

[41] Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 2.88-2.98 (m, 2H), 3.53-3.63 (m, 2H), 3.73-3.92 (m, 8H), 4.59-4.65 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.6-7.67 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.34-8.47 (m, 3H), 8.47-8.54 (m, 1H), 8.58-8.63 (m, 1H), 8.68-8.75 (m, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 496.

[42] Espectro de Masa: $M+H^+$ 497; HPLC: método A3, Tiempo de Retención 1.88 minutos.

[43] 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)piperidina se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: $M+H^+$ 474; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.99 minutos.

[44] 3-Cianometilpiperidina, cuya preparación se describe en la Solicitud Internacional de Patente WO 01/85714, se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: $M+H^+$ 498; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.1 minutos.

[45] (2*R*)-2-Carbamoilpyrrolidina se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: $M+H^+$ 488; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.2 minutos.

[46] (2*S*)-2-Carbamoilpirrolidina (L-prolinamida) se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro

de Masa: $M+H^+$ 488; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.2 minutos.

[47] (2S)-2-Metoximetilpirrolidina se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: $M+H^+$ 489; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.13 minutos.

[48] Espectro de Masa: $M+H^+$ 474; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.64 minutos.

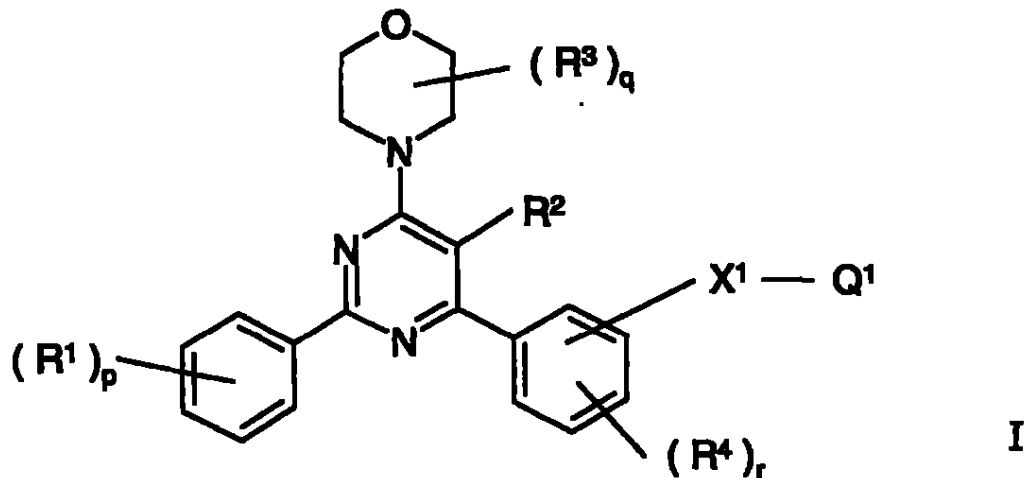
[49] 5-Oxo-1,4-diazepán se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: $M+H^+$ 488; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 1.64 minutos.

[50] 4-(1-Metilpiperidin-4-ilmetil)piperazina se utilizó como material de partida. El producto arrojó los siguientes datos característicos:- Espectro de Masa: $M+H^+$ 571; HPLC: método A1, Tiempo de Retención 2.76 minutos

762 259

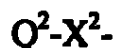
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I



en donde p es 1, 2 ó 3;

cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, isociano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (3-6C)alquenoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino, (3-6C)alquinoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(3-6C)alquinoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

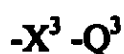


en donde X^2 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, N(R⁵)CON(R⁵), SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, OC(R⁵)₂, SC(R⁵)₂ y N(R⁵)C(R⁵)₂, en donde R⁵ es hidrógeno o (1-8C)alquilo,

260

y Q² es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, o (R¹)_p es (1-3C)alquilendioxi,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en un sustituyente R¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilureido, N'-(1-6C)alquilureido, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N',N'-tri-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X³ es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R⁶), CO, CH(OR⁶), CON(R⁶), N(R⁶)CO, N(R⁶)CON(R⁶), SO₂N(R⁶), N(R⁶)SO₂, C(R⁶)₂O, C(R⁶)₂S y C(R⁶)₂N(R⁶), en donde R⁶ es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q³ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

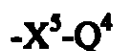
y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R¹ lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-

261

6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquilureido, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^8), en donde R^8 es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R^7 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N'*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo o *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^9), en donde R^9 es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q^4 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxí, (1-8C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R^{10}),

262

CO, CH(OR¹⁰), CON(R¹⁰), N(R¹⁰)CO, N(R¹⁰)CON(R¹⁰), SO₂N(R¹⁰), N(R¹⁰)SO₂, CH=CH y C≡C en donde R¹⁰ es hidrógeno o (1-8C)alquilo;

R² es hidrógeno o (1-8C)alquilo;

q es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada grupo R³, que puede ser el mismo o diferente, es (1-8C)alquil o un grupo de la fórmula:



en donde X⁶ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹²), en donde R¹² es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R¹¹ es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo;

r es 0, 1 ó 2;

cada grupo R⁴, que puede ser el mismo o diferente, se seleccionan de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N'-(1-6C)alquiltureido, N',N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquiltureido, N,N'-di-[(1-6C)alquil]ureido, N,N',N'-tri-[(1-6C)alquil]ureido, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino;

X¹ se selecciona de CO, N(R¹³)CO, CON(R¹³), N(R¹³)CON(R¹³), N(R¹³)COC(R¹³)₂O, N(R¹³)COC(R¹³)₂S, N(R¹³)COC(R¹³)₂N(R¹³) y N(R¹³)COC(R¹³)₂N(R¹³)CO, en donde R¹³ es hidrógeno o (1-8C)alquilo; y

Q¹ es hidrógeno (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, mercapto-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (1-

263

6C)alquiltio-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxycarbonilamino-(1-6C)alquilo, *N*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N'*-(1-6C)alquilureido-(1-6C)alquilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, *N,N,N*-tri-[(1-6C)alquil]ureido-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcanosulfonilamino-(1-6C)alquilo o *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino-(1-6C)alquilo,

o Q^1 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-8C)cicloalquenilo, (3-8C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q^1 lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-8C)alquilo y/o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, mercapto, amino, ciano, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, ureido, (1-8C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-

16/264

6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, *N*-(1-6C)alquilcarbamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilamino, *N*-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, *N'*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alquil]ureido, *N,N,N'*-tri-[(1-6C)alquil]ureido, *N*-(1-6C)alquilsulfamoilo, *N,N*-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y *N*-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y N(R^{15}), en donde R^{15} es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y R^{14} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxí-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R^{17}), en donde R^{17} es hidrógeno o (1-8C)alquilo, y Q^5 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxí, (1-8C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q^1 se separan opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R^{16}), N(R^{16})CO, CON(R^{16}), N(R^{16})CON(R^{16}), CO, CH(OR¹⁶), N(R^{16})SO₂, SO₂N(R^{16}), CH=CH y C≡C en donde R^{16} es hidrógeno o (1-8C)alquilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

2. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

263

p es 1 ó 2, y un primer grupo R^1 se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, propionamido, *N*-metilacetamido, *N*-metilpropionamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, y el segundo grupo opcional R^1 se selecciona de fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi;

R^2 es hidrógeno o metilo;

q es 0 ó q es 1 y el grupo R^3 es metilo;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro y metilo;

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3 ó 4;

X^1 se selecciona de CO, NHCO, N(Me)CO, CONH, CON(Me), NHCONH, NHCOCH₂O, NHCOCH₂NH y NHCOCH₂NHCO; y

Q^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, alilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 1-ciano-1-metiletilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 5-metilaminopentilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminopropilo, 4-etilaminobutilo, 5-etilaminopentilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 5-dimetilaminopentilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dietilaminopropilo, 4-dietilaminobutilo, 5-dietilaminopentilo, 2-metilsulfonietilo o acetamidometilo, o Q^1 es fenilo, bencilo, 2-fenietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furilmetilo, tienilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, imidazolilmetilo, 2-imidazoliletilo, pirazolilmetilo, tiazolilmetilo, triazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, tetrazolilmetilo, piridilmetilo, 2-piridiletilo, pirazinilmetilo, 2-piraziniletilo, piridazinilmetilo, 2-piridaziniletilo, pirimidinilmetilo, 2-pirimidiniletilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azetidino,

pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, 1,3-dioxolanilmetilo, 1,4-dioxanilmetilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 2-(morfolinil)etilo, piperidinilmetilo, 2-(piperidinil)etilo, homopiperidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-(piperazinil)etilo o homopiperazinilmetilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, ciano, carbamoilo, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, metilamino, dimetilamino, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, acetamido y *N*-metilacetamido,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, metoxi, metilamino y dimetilamino y cualquier tal grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de hidroximetilo, metoximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

3. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

p es 1 y el grupo R¹ se localiza en la posición 3 ó 4 y se selecciona de hidroxilo, carbamoilo, acetamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0;

267

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3;

X^1 es NHCO; y

Q^1 es metilo, aminometilo, 2-aminopropilo, 2-amino-2-metilpropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo o 5-dimetilaminopentilo, o Q^1 es fenilo, bencilo, 2-feniletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, tiazol-5-ilo, tien-3-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolin-2-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, isoindolin-1-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-(piperidin-4-il)etilo, piperidin-4-ioximetilo, piperazin-1-ilmetilo o 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilmetilo,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q^1 lleva opcionalmente un sustituyente seleccionado de amino, metilo, metilamino y aminometilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

4. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

p es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 3 ó 4 y se selecciona de hidroxilo, acetamido, hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxil-1-metiletilo;

R^2 es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro, cloro y metilo;

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3 ó 4;

X^1 es NHCO, N(Me)CO, CONH o CON(Me); y

Q^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 2-cianoetilo, aminometilo, 2-aminoetilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-metilsulfonietilo o acetamidometilo, o Q^1 es fenilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,

268

ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, tien-3-ilmetilo, oxazol-4-ilmetilo, isoxazol-3-ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, 2-imidazol-1-iletilo, 2-imidazol-2-iletilo, 2-imidazol-4-iletilo, pirazol-1-ilmetilo, pirazol-3-ilmetilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 1,2,3-triazol-4-ilmetilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilmetilo, 1,2,3-tiadiazol-3-ilmetilo, tetrazol-1-ilmetilo, tetrazol-5-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-piridin-2-iletilo, 2-piridin-3-iletilo, 2-piridin-4-iletilo, pirazin-2-ilmetilo, 2-pirazin-2-iletilo, piridazin-4-ilmetilo, 2-piridazin-4-iletilo, pirimidin-2-ilmetilo, pirimidin-4-ilmetilo, 2-pirimidin-2-iletilo, 2-pirimidin-4-iletilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, azetidin-2-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, isoindolin-1-ilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, 1,4-dioxan-2-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-(piperidin-4-il)etilo, piperidin-4-ioximetilo, piperazin-1-ilmetilo o 2-(piperazin-1-il)etilo,

y en donde cualquier grupo CH, CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹ lleva opcionalmente en cada uno de dichos grupos CH, CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, carbamoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, acetamido y *N*-metilacetamido,

y en donde cualquier grupo arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que puede ser el mismo o diferente, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxilo, amino, carbamoilo, metilo, metilamino, dimetilamino, hidroximetilo, metoximetilo, cianometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometil y 1-metilpiperidin-4-ilmetilo;

269

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

5. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

p es 1 y R¹ es un grupo hidroxilo o hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R⁴ se selecciona de fluoro y metilo;

el grupo X¹-Q¹ se localiza en la posición 3 ó 4;

X¹ es NHCO o N(Me)CO; y

Q¹ es aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, acetamidometilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 1H-1,2,3-triazol-5-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 2-imidazol-1-iletilo, 2-imidazol-2-iletilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2-piridin-3-iletilo, 2-piridazin-4-iletilo, azetidin-2-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, N-metilpirrolidin-2-ilo, 4-hidroxipirrolidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, N-metilpiperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-iloximetilo o piperazin-1-ilmetilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

6. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

p es 1 y R¹ es un grupo hidroxilo o hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

R² es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó r es 1 y el grupo R⁴ se selecciona de fluoro y metilo;

el grupo X¹-Q¹ se localiza en la posición 3 ó 4;

X¹ es CONH o CON(Me); y

230

Q^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, cianometilo, 1-ciano-1-metiletilo, 2-cianoetilo, 5-cianopentilo, 2-aminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-metilsulfonietilo, 3-metoxycarbonilpropilo, carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo, *N*-metilcarbamoilmetilo, *N*-isopropilcarbamoilmetilo, *N,N*-dimetilcarbamoilmetilo, pivaloilmetilo, 4-aminometilfenilo, 4-aminobencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, tien-3-ilmetilo, oxazol-4-ilmetilo, 5-metilisoxazol-3-ilmetilo, isoxazol-4-ilmetilo, 1*H*-imidazol-1-ilmetilo, 1*H*-imidazol-2-ilmetilo, 2-(1*H*-imidazol-1-il)etilo, 2-(1*H*-imidazol-2-il)etilo, 2-(1*H*-imidazol-4-il)etilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-piridin-2-iletilo, 2-piridin-3-iletilo, 2-piridin-4-iletilo, pirazin-2-ilmetilo, 5-metilpirazin-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 1,3-dioxolan-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

7. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación I en donde:-

p es 1 y R^1 es un grupo hidroxilo o hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

R^2 es hidrógeno;

q es 0;

r es 0 ó *r* es 1 y el grupo R^4 se selecciona de fluoro y metilo;

el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3 ó 4;

X^1 es CO; y

Q^1 es 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminometilpiperidin-1-ilo, 3-cianometilpiperidin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)piperazin-1-ilo o 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

271

8. Un derivado de pirimidina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

p es 1 y R^1 es un grupo hidroximetilo que se localiza en la posición 3;

R^2 es hidrógeno;

q es 0;

r es 0;

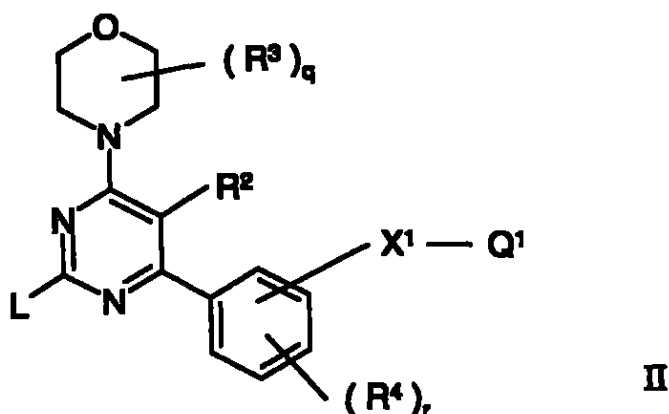
el grupo X^1-Q^1 se localiza en la posición 3;

X^1 es NHCO; y

Q^1 es 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 2-aminociclopent-1-ilo, 4-aminociclohex-1-ilo, 3-aminociclohex-1-ilmetilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo o piperidin-4-iloximetilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco.

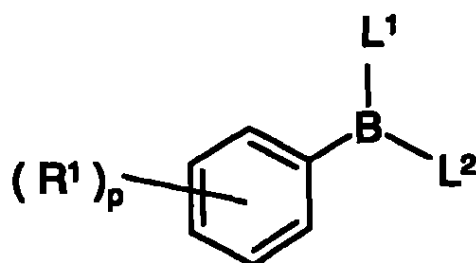
9. Un proceso para la preparación de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:-

(a) la reacción de la pirimidina de la Fórmula II



en donde L es un grupo desplazable y R^2 , q, R^3 , r, R^4 , X^1 y Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un reactivo organoboro de la Fórmula III.

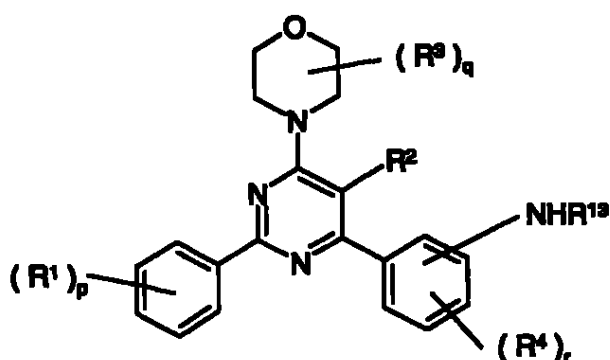
27/272



III

en donde cada uno de L^1 y L^2 , que puede ser el mismo o diferente, es un ligando apropiado y p y R^1 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente.

(b) para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X^1 es $N(R^{13})CO$, la acilación de una amina de la Fórmula IV



IV

en donde p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 y R^{13} tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido carboxílico de la Fórmula V

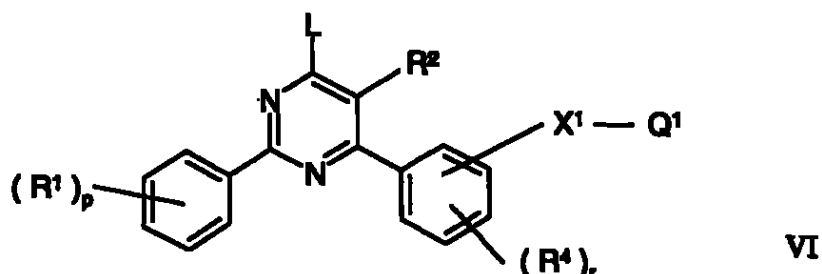


V

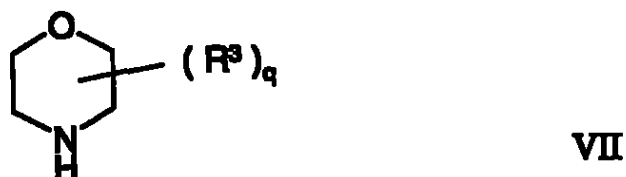
o su derivado reactivo, en donde Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente

(c) la reacción de la pirimidina de la Fórmula VI

273

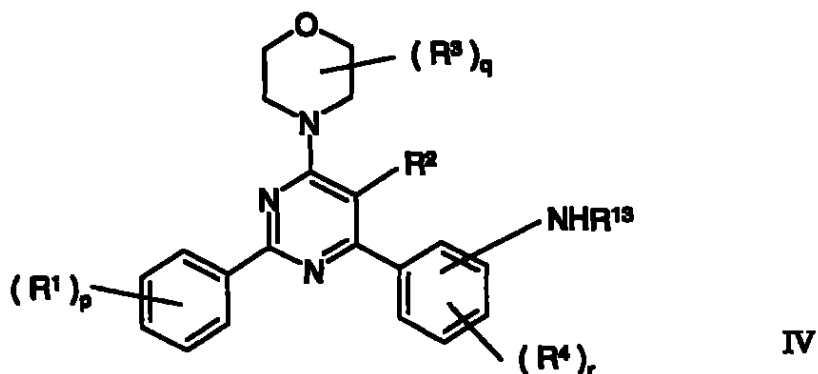


en donde L es un grupo desplazable y p, R¹, R², r, R⁴, X¹ y Q¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con una morfolina de la Fórmula VII



en donde q y R³ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente

(d) para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X¹ es N(R¹³)CON(R¹³), el acoplamiento de fosgeno, o su equivalente químico, con una amina de la Fórmula IV



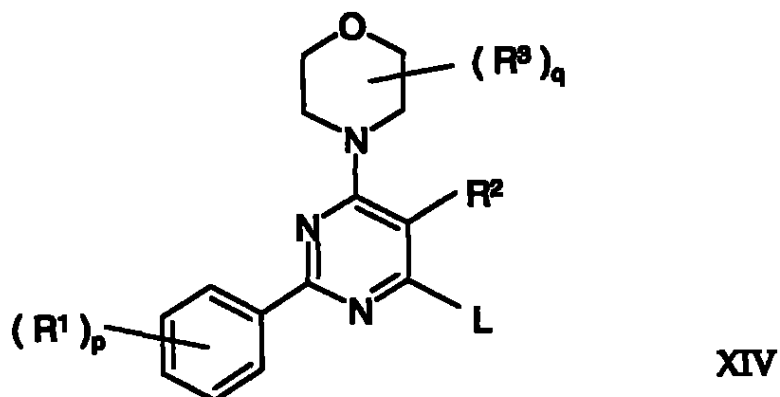
y una amina de la Fórmula VIII



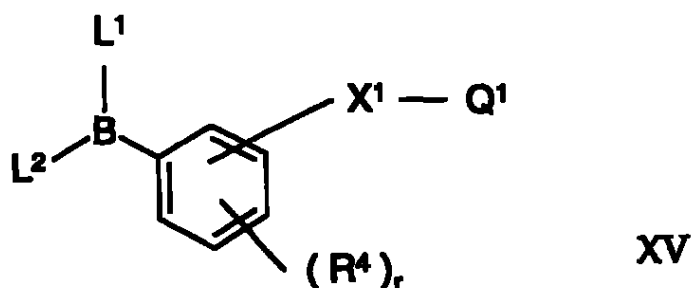
en donde p, R¹, R², q, R³, r, R⁴, R¹³ y Q¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente

27/274

(e) la reacción de la pirimidina de la Fórmula XIV



en donde L es un grupo desplazable y p, R¹, R², q y R³ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un reactivo organoboro de la Fórmula XV



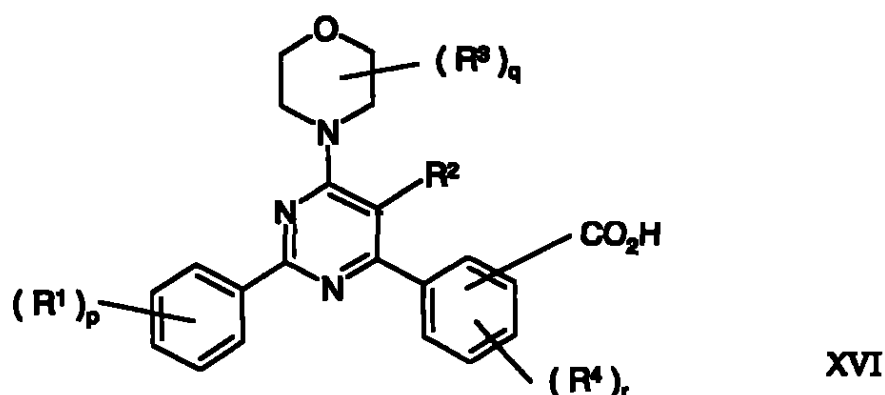
en donde cada uno de L¹ y L², que puede ser el mismo o diferente, es un ligando apropiado y r, R⁴, X¹ y Q¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente;

(f) para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X¹ es CON(R¹³), la acilación de una amina de la Fórmula VIII



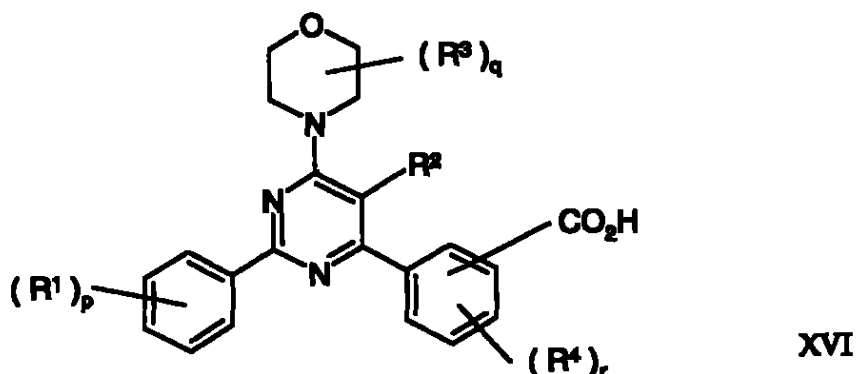
en donde R¹³ y Q¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido carboxílico, o su derivado reactivo, de la Fórmula XVI

275



en donde p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r y R^4 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente; o

(g) para la producción de aquellos compuestos de Fórmula I en donde X^1 es CO y Q^1 es un grupo heterociclilo *N*-enlazado, la acilación de un compuesto heterocíclico con contenido de N en donde cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido carboxílico, o su derivado reactivo de la Fórmula XVI



en donde p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r y R^4 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1 excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, tras lo cual se retira cualquier grupo protector que esté presente;

y cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, ésta puede obtenerse por reacción de dicho derivado de pirimidina con un ácido apropiado;

276

y cuando se requiere un profármaco farmacéuticamente aceptable de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, éste puede obtenerse usando un procedimiento convencional.

10. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, de acuerdo con la reivindicación 1 en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. El uso de un derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

12. Un método para producir un efecto anti-proliferativo 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 derivado de pirimidina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, de acuerdo con la reivindicación 1.

27A
277

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101502-1 WO
1	Title of invention	PYRIMIDINE DERIVATIVES

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

278

II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW.
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
II-10	e-mail	patents@astrazeneca.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

28/279

III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only PASS, Martin AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-1	This person is	
III-2-2	Applicant for	
III-2-4	Name (LAST, First)	
III-2-5	Address	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	agent ASTRAZENECA AB GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY SE-151 85 Södertälje Sweden +46 8 553 260 00 +46 8 553 288 20 patents@astrazeneca.com
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name	
IV-1-2	Address	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Facsimile No.	
IV-1-5	e-mail	
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	09 July 2004 (09.07.2004)
VI-1-2	Number	0415367.2
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

280
253

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	104	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	126	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/ MAY05/006	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ MAY05/006	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Brian S. Tait	
X-1-1	Name	ASTRAZENECA AB	
X-1-2	Name of signatory	Brian Steele TAIT	
X-1-3	Capacity	Agent	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

284 281

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

102384
245 282

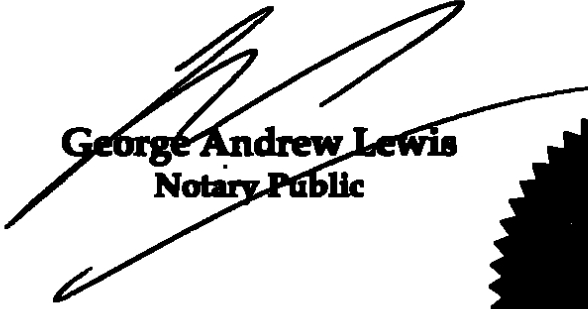
BE IT KNOWN that I, GEORGE ANDREW LEWIS of Westminster House 35 Windsor Road Slough Berkshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

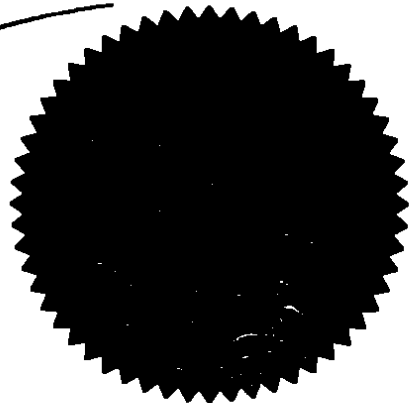
CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

ASSIGNMENT, signed by Martin Pass

has been presented before me by Blair Consular Services on behalf of AstraZeneca on the basis that it is an authentic duly signed original document

SIGNED and sealed at 35 Windsor Road aforesaid on 21st November 2006


George Andrew Lewis
Notary Public



282522

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

283

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by George Andrew Lewis
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres

Certified/Attesté

6. the/le 22 November 2006

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H207282**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: Jack Milligan



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

The undersigned,

PASS, Martin

TRASPASO

abajo firmado

284

domiciled in
AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom.

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

**2, 4, 6-TRISUBSTITUTED PYRIMIDINES AS PHOSPHOTIDYLINOSITOL (PI) 3-KINASE INHIBITORS
AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER**

I state as well that I assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.



.....
PASS, Martin

285
[Signature]
TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a ASTRAZENECA AB
firmada por el cedente y el cesionario.

EN CONOCIMIENTO DE QUE YO, GEORGE ANDREW LEWIS de Westminster
House 35 Windsor Road en la Slough Berkshire Reino Unido un Notario Público
debidamente autorizado

CERTIFICO solo que el documento anexo, de nombre:

CESIÓN, firmada por Martín Pass

ha sido presentada ante mi por Blair Consular Services por parte de AstraZeneca
en base a que es un documento original y auténtico y debidamente firmado.

FIRMADO y sellado en 35 Windsor Road anteriormente mencionada el 21 de
Noviembre de 2006

(firma ilegible)
GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARIO PUBLICO

[sello notarial]

286

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **George Andrew Lewis**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 22 de Noviembre de 2006
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **H207282**
9. Sello/Timbre
10. Firma: **Jack Milligan**

Hay un sello que dice:

Oficina Extranjera y de la Mancomunidad

(firma legible)

Londres

Para el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domicillado(s) en

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

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, 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.

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de 200

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151-Sodertälje, Sweden

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

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

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the 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.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) in Carrera 7 No. 16-58 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with power to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

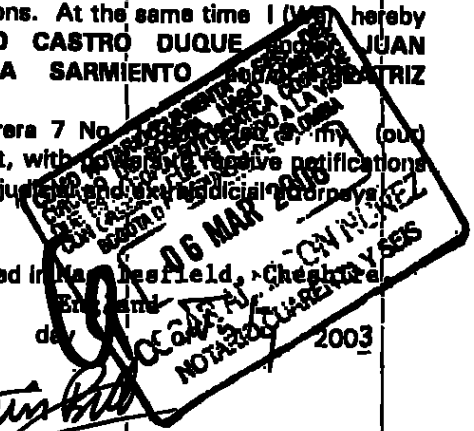
Granted and signed in New Bedford, Massachusetts

this 18th day of

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

KEVIN BILL

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

ATTORNEY

of

ATRAZNECA 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
purpose for which this instrument is granted
included within the corporate purpose of company.

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

State of Sweden
under date of 1st January 2003

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

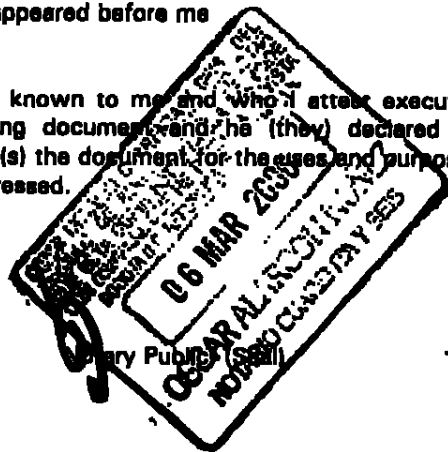
W. H. H. H.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

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



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

288

2

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

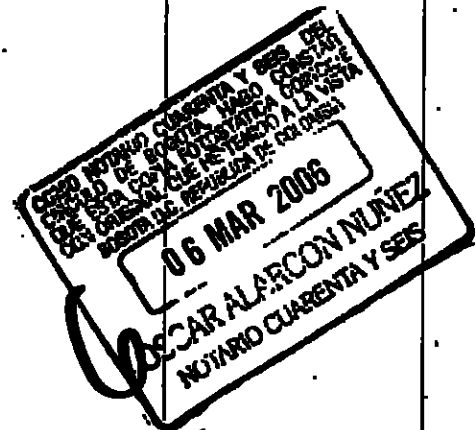
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/A Londres
Certified/Attesté
6. the/le 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/num No **G348987**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Ireland



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

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



289
24

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1981)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

ha sido firmado por

J. B. Hodgson

3. actuando en capacidad de

Notario Público

4. lleva el sello de:

Dicho Notario Público

5. en Londres

6. el 17 de Febrero de 2004

7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad

B. No. G348987

8. Sello

10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1981, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





GAVIRI A

290

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código
							9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.				NOTARÍA 32.			

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año	2 0 0 4	04:10 PM	A- 2094375.
Presunción de muerte		Fecha de la sentencia	
Lugar de que profiere la sentencia		Año Mes Día	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico	ANDRÉS DÍAZ CAMPOS	
☐	☒	R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción		Nombre y cargo del funcionario que autoriza	
Año	2 0 0 4	BLANCA RIVERA RESTrepo	
Mes	1	NOTARÍA	
Día	0 2	BOGOTÁ D.C.	

PADRES		ESPACIO PARA NOTAS	
ALFONSO CASTRO			
MERCEDES DUQUE			

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

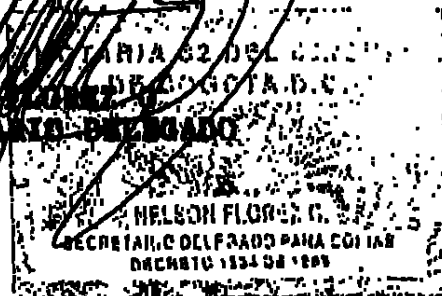
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

SECRETARIO DELEGADO



291

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-010440-00000-0000
Fec: 2007-02-02 16:48:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE IYI
Ive: 378 FASENACIONALI
1-2 411 REPRESENTA IYI



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Carolina Noya
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13.No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

292

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 295

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	7 10440
	Solicitud internacional	PCT/GB2005/002678
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2675
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

23 FEB. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo