



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007104838/04, 07.07.2005

(30) Конвенционный приоритет:
09.07.2004 GB 0415367.2

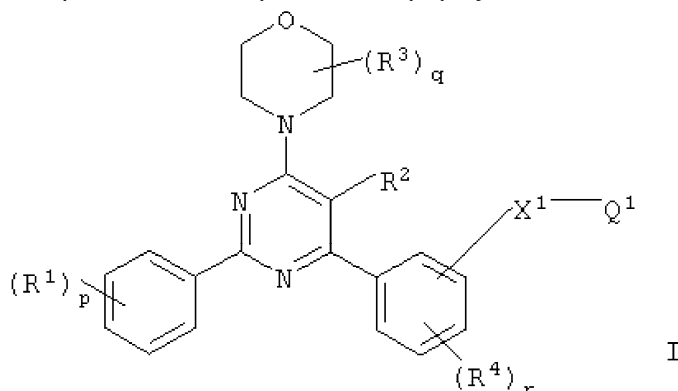
(43) Дата публикации заявки: 27.08.2008 Бюл. № 24

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.02.2007(86) Заявка РСТ:
GB 2005/002678 (07.07.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/005918 (19.01.2006)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.Веселицкой(71) Заявитель(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)(72) Автор(ы):
ПАСС Мартин (GB)

(54) 2,4,6-ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ ФОСФОТИДИЛИНОЗИТОЛ (PI) 3-КИНАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

(57) Формула изобретения

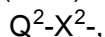
Производное пиримидина формулы I



в которой р представляет собой 1, 2 или 3;

каждая группа R^1 , которая может быть одинаковой или разной, выбрана из галогена, трифторметила, циано, изоциано, нитро, гидроксигруппы, меркапто, амино, формила, карбокси, карбамоила, уреидо, (1-8C)алкила, (2-8C)алкенила, (2-8C)алкинила, (1-6C)алкокси, (2-6C)алкенилокси, (2-6C)алкинилокси, (1-6C)алкилтио, (1-6C)алкилсульфинила, (1-6C)алкилсульфонила, (1-6C)алкиламино, ди-[(1-6C)алкил]амино, (1-6C)алкоксикарбонила, N-(1-6C)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(1-6C)алкил]карбамоила, (2-6C)алканоила, (2-6C)алканоилокси, (2-6C)алканоиламино, N-(1-6C)алкил-(2-6C)алканоиламино, (3-

6С)алкеноиламино, N-(1-6С)алкил-(3-6С)алкеноиламино, (3-6С)алкиноиламино, N-(1-6С)-алкил-(3-6С)алкиноиламино, N'-(1-6С)алкилуреидо, N',N'-ди-[(1-6С)-алкил]уреидо, N-(1-6С)алкилуреидо, N,N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N,N',N'-три-[(1-6С)алкил]уреидо, N-(1-6С)алкилсульфамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]сульфамоила, (1-6С)алкансульфониламино и N-(1-6С)алкил-(1-6С)алкансульфониламино, или из группы формулы:



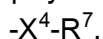
где X^2 представляет собой простую связь или выбран из O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, N(R⁵)CON(R⁵), SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, OC(R⁵)₂, SC(R⁵)₂ и N(R⁵)C(R⁵)₂, где R⁵ представляет собой водород или (1-8С)алкил, и Q² представляет собой арил, арил-(1-6С)алкил, (3-8С)циклоалкил, (3-8С)циклоалкил-(1-6С)алкил, (3-8С)циклоалкенил, (3-8С)циклоалкенил-(1-6С)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6С)алкил, гетероцикл или гетероцикл-(1-6С)алкил, или (R¹)_p представляет собой (1-3С)алкилендиокси,

и где любая CH, CH₂ или CH₃ группа в пределах R¹ заместителя необязательно имеет на каждой указанной CH, CH₂ или CH₃ группе один или несколько галогеновых или (1-8С)алкильных заместителей и/или заместитель, выбранный из гидроксид, меркапто, амино, циано, карбокси, карбамоила, уреидо, (1-6С)алкокси, (1-6С)алкилтио, (1-6С)алкилсульфинила, (1-6С)алкилсульфонила, (1-6С)алкиламино, ди-[(1-6С)алкил]амино, (1-6С)алкоксикарбонила, N-(1-6С)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]карбамоила, (2-6С)алканоила, (2-6С)алканоилокси, (2-6С)алканоиламино, N-(1-6С)алкил-(2-6С)алканоиламино, N-(1-6С)алкилуреидо, N'-(1-6С)алкилуреидо, N',N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N,N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N,N',N'-три-[(1-6С)алкил]уреидо, N-(1-6С)алкилсульфамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]сульфамоила, (1-6С)алкансульфониламино и N-(1-6С)алкил-(1-6С)алкансульфониламино, или из группы формулы:



где X^3 представляет собой простую связь или выбран из 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 и C(R⁶)₂N(R⁶), где R⁶ представляет собой водород или (1-8С)алкил, и Q³ представляет собой арил, арил-(1-6С)алкил, (3-8С)циклоалкил, (3-8С)циклоалкил-(1-6С)алкил, (3-8С)циклоалкенил, (3-8С)циклоалкенил-(1-6С)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6С)алкил, гетероцикл или гетероцикл-(1-6С)алкил,

и где любая арильная, (3-8С)циклоалкильная, (3-8С)циклоалкенильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в пределах заместителя на R¹ необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из галогена, трифторметила, циано, нитро, гидроксид, амино, карбокси, карбамоила, уреидо, (1-8С)алкила, (2-8С)алкенила, (2-8С)алкинила, (1-6С)алкокси, (2-6С)алкенилокси, (2-6С)алкинилокси, (1-6С)алкилтио, (1-6С)алкилсульфинила, (1-6С)алкилсульфонила, (1-6С)алкиламино, ди-[(1-6С)алкил]амино, (1-6С)алкоксикарбонила, (2-6С)алканоила, (2-6С)алканоилокси, N-(1-6С)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]карбамоила, (2-6С)алканоиламино, N-(1-6С)алкил-(2-6С)алканоиламино, N-(1-6С)алкилуреидо, N'-(1-6С)алкилуреидо, N',N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N,N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N,N',N'-три-[(1-6С)алкил]уреидо, N-(1-6С)алкилсульфамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]сульфамоила, (1-6С)алкансульфониламино и N-(1-6С)алкил-(1-6С)алкансульфониламино, или из группы формулы:



где X^4 представляет собой простую связь или выбран из O и N(R⁸), где R⁸ представляет собой водород или (1-8С)алкил, и R⁷ представляет собой галогено-(1-6С)алкил, гидроксид-(1-6С)алкил, меркапто-(1-6С)алкил, (1-6С)алкокси-(1-6С)алкил, (1-6С)алкилтио-(1-6С)алкил, циано-(1-6С)алкил, амино-(1-6С)алкил, (1-6С)алкиламино-(1-6С)алкил, ди-[(1-6С)алкил]амино-(1-6С)алкил, (2-6С)алканоиламино-(1-6С)алкил, (1-6С)алкоксикарбониламино-(1-6С)алкил, N-(1-6С)алкилуреидо-(1-6С)алкил, N'-(1-6С)алкилуреидо-(1-6С)алкил, N',N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо-(1-6С)алкил, N,N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо-(1-6С)алкил или N,N',N'-три-[(1-6С)алкил]уреидо-(1-6С)алкил, или из группы формулы:

$-X^5-Q^4$,

где X^5 представляет собой простую связь или выбран из O, CO и $N(R^9)$,

где R^9 представляет собой водород или (1-8C)алкил, и Q^4 представляет собой арил, арил-(1-6C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкил, гетероциклил или гетероциклил-(1-6C)алкил, который необязательно имеет 1 или 2 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из галогена, гидроксид, (1-8C)алкила и (1-6C)алкокси,

и где любая гетероциклическая группа в пределах заместителя на R^1 необязательно имеет 1 или 2 оксо или тиоксо заместителя,

и где смежные атомы углерода в любой (2-6C)алкиленовой цепи в пределах R^1 заместителя необязательно разделены вставленной в цепь группой, выбранной из O, S, SO, SO₂, $N(R^{10})$, CO, $CH(OR^{10})$, $CON(R^{10})$, $N(R^{10})CO$, $N(R^{10})CON(R^{10})$, SO₂ $N(R^{10})$, $N(R^{10})SO_2$, $CH=CH$ и $C\equiv C$, где R^{10} представляет собой водород или (1-8C)алкил;

R^2 представляет собой водород или (1-8C)алкил;

q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждая группа R^3 , которая может быть одинаковой или разной, представляет собой (1-8C)алкил или группу формулы:

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

где X^6 представляет собой простую связь или выбран из O и $N(R^{12})$,

где R^{12} представляет собой водород или (1-8C)алкил, и R^{11} представляет собой галогено-(1-6C)алкил, гидроксид-(1-6C)алкил, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкил, циано-(1-6C)алкил, амина-(1-6C)алкил, (1-6C)алкиламина-(1-6C)алкил, ди-[(1-6C)алкил]амин-(1-6C)алкил или (2-6C)алканогенамина-(1-6C)алкил;

r представляет собой 0, 1 или 2;

каждая группа R^4 , которая может быть одинаковой или разной, выбрана из галогена, трифторметила, циано, нитро, гидроксид, меркапто, амина, карбокси, карбамоила, уреидо, (1-8C)алкила, (2-8C)алкенила, (2-8C)алкинила, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилтио, (1-6C)алкилсульфинила, (1-6C)алкилсульфонила, (1-6C)алкиламина, ди-[(1-6C)алкил]амин-, (1-6C)алкоксикарбонил-, N-(1-6C)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(1-6C)алкил]карбамоила, (2-6C)алканогена, (2-6C)алканогенлокси, (2-6C)алканогенамина, N-(1-6C)алкил-(2-6C)алканогенамина, N'-(1-6C)алкилурид, N',N'-ди-[(1-6C)алкил]уредо, N-(1-6C)алкилурид, N,N'-ди-[(1-6C)алкил]уредо, N,N',N'-три-[(1-6C)алкил]уредо, N-(1-6C)алкилсульфамоила, N,N-ди-[(1-6C)алкил]сульфамоила, (1-6C)алкансульфонилamina и N-(1-6C)алкил-(1-6C)алкансульфонилamina;

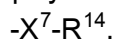
X^1 выбран из CO, $N(R^{13})CO$, $CON(R^{13})$, $N(R^{13})CON(R^{13})$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2O$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2S$, $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})$ и $N(R^{13})COC(R^{13})_2N(R^{13})CO$, где R^{13} представляет собой водород или (1-8C)алкил; и

Q^1 представляет собой водород, (1-8C)алкил, (2-8C)алкенил, (2-8C)алкинил, галогено-(1-6C)алкил, гидроксид-(1-6C)алкил, меркапто-(1-6C)алкил, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкил, циано-(1-6C)алкил, амина-(1-6C)алкил, (1-6C)алкиламина-(1-6C)алкил, ди-[(1-6C)алкил]амин-(1-6C)алкил, (1-6C)алкилтио-(1-6C)алкил, (1-6C)алкилсульфинил-(1-6C)алкил, (1-6C)алкилсульфонил-(1-6C)алкил, (2-6C)алканогенамина-(1-6C)алкил, N-(1-6C)алкил-(2-6C)алканогенамина-(1-6C)алкил, (1-6C)алкоксикарбонилamina-(1-6C)алкил, N-(1-6C)алкилурид-(1-6C)алкил, N'-(1-6C)алкилурид-(1-6C)алкил, N',N'-ди-[(1-6C)алкил]уредо-(1-6C)алкил, N,N'-ди-[(1-6C)алкил]уредо-(1-6C)алкил, N,N',N'-три-[(1-6C)алкил]уредо-(1-6C)алкил, (1-6C)алкансульфонилamina-(1-6C)алкил или N-(1-6C)алкил-(1-6C)алкансульфонилamina-(1-6C)алкил, или Q^1 представляет собой арил, арил-(1-6C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкил-(1-6C)алкил, (3-8C)циклоалкенил, (3-8C)циклоалкенил-(1-6C)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкил, гетероциклил или гетероциклил-(1-6C)алкил,

и где любая CH , CH_2 или CH_3 группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет на каждой указанной CH , CH_2 или CH_3 группе один или несколько галогеновых или (1-8C)алкильных заместителей и/или заместитель, выбранный из гидроксид, меркапто, амина, циано, карбокси, карбамоила, уреидо, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкилтио, (1-

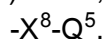
6С)алкилсульфинила, (1-6С)алкилсульфонила, (1-6С)алкиламино, ди-[(1-6С)алкил]амино, (1-6С)алкоксикарбонила, N-(1-6С)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]карбамоила, (2-6С)алканоила, (2-6С)алканоилокси, (2-6С)алканоиламино, N-(1-6С)алкил-(2-6С)алканоиламино, N'-(1-6С)алкилуреидо, N',N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N-(1-6С)-алкилуреидо, N,N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N,N',N'-три-[(1-6С)алкил]уреидо, N-(1-6С)алкилсульфамоила, N-(1-6С)алкилсульфамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]сульфамоила, (1-6С)алкансульфониламино и N-(1-6С)алкил-(1-6С)алкансульфониламино,

и где любая арильная, (3-8С)циклоалкильная, (3-8С)циклоалкенильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет 1, 2 или 3 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из галогена, трифторметила, циано, нитро, гидрокси, amino, карбокси, карбамоила, уреидо, (1-8С)алкила, (2-8С)алкенила, (2-8С)алкинила, (1-6С)алкокси, (2-6С)алкенилокси, (2-6С)алкинилокси, (1-6С)алкилтио, (1-6С)алкилсульфинила, (1-6С)алкилсульфонила, (1-6С)алкиламино, ди-[(1-6С)алкил]амино, (1-6С)алкоксикарбонила, (2-6С)алканоила, (2-6С)алканоилокси, N-(1-6С)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]карбамоила, (2-6С)алканоиламино, N-(1-6С)алкил-(2-6С)алканоиламино, N'-(1-6С)алкилуреидо, N',N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N-(1-6С)алкилуреидо, N,N'-ди-[(1-6С)алкил]уреидо, N,N',N'-три-[(1-6С)алкил]уреидо, N-(1-6С)алкилсульфамоила, N,N-ди-[(1-6С)алкил]сульфамоила, (1-6С)алкансульфониламино и N-(1-6С)алкил-(1-6С)алкансульфониламино, или из группы формулы:



где X^7 представляет собой простую связь или выбран из O и N(R^{15}),

где R^{15} представляет собой водород или (1-8С)алкил, и R^{14} представляет собой галогено-(1-6С)алкил, гидрокси-(1-6С)алкил, (1-6С)алкокси-(1-6С)алкил, циано-(1-6С)алкил, amino-(1-6С)алкил, (1-6С)алкиламино-(1-6С)алкил или ди-[(1-6С)алкил]амино-(1-6С)алкил, или из группы формулы:



где X^8 представляет собой простую связь или выбран из O, CO и N(R^{17}),

где R^{17} представляет собой водород или (1-8С)алкил, и Q^5 представляет собой арил, арил-(1-6С)алкил, гетероарил, гетероарил-(1-6С)алкил, гетероциклил или гетероциклил-(1-6С)алкил, который необязательно имеет 1 или 2 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из галогена, гидрокси, (1-8С)алкила и (1-6С)алкокси,

и где любая гетероциклическая группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет 1 или 2 оксо или тиоксо заместителя,

и где смежные атомы углерода в любой (2-6С)алкиленовой цепи в пределах Q^1 группы необязательно разделены вставленной в цепь группой, выбранной из O, S, SO, SO_2 , 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 и C≡C, где R^{16} представляет собой водород или (1-8С)алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

2. Производное пиримидина формулы I в соответствии с п.1, в котором:

p представляет собой 1 или 2, и первая группа R^1 выбрана из гидрокси, карбамоила, ацетамидо, пропионамидо, N-метилацетамидо, N-метилпропионамидо, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 1-гидрокси-1-метилэтила, и необязательная вторая группа R^1 выбрана из фтора, хлора, трифторметила, циано, гидрокси, метила, этила, метокси и этокси;

R^2 представляет собой водород или метил;

q представляет собой 0 или q представляет собой 1 и группа R^3 представляет собой метил;

r представляет собой 0 или r представляет собой 1 и группа R^4 выбрана из фтора, хлора и метила;

группа X^1-Q^1 расположена в 3-м или 4-м положении;

X^1 выбран из CO, NHCO, N(Me)CO, CONH, CON(Me), NHCONH, NHCOCH₂O, NHCOCH₂NH и NHCOCH₂NHCO; и

Q^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил, аллил, 2-

метоксиэтил, 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил, 3-этоксипропил, цианометил, 2-цианоэтил, 3-цианопропил, 1-циано-1-метилэтил, 4-цианобутил, 5-цианопентил, аминометил, 2-аминоэтил, 3-аминопропил, 4-аминобутил, 5-аминопентил, метиламинометил, 2-метиламиноэтил, 3-метиламинопропил, 4-метиламинобутил, 5-метиламинопентил, этиламинометил, 2-этиламиноэтил, 3-этиламинопропил, 4-этиламинобутил, 5-этиламинопентил, диметиламинометил, 2-диметиламиноэтил, 3-диметиламинопропил, 4-диметиламинобутил, 5-диметиламинопентил, диэтиламинометил, 2-диэтиламиноэтил, 3-диэтиламинопропил, 4-диэтиламинобутил, 5-диэтиламинопентил, 2-метилсульфонилэтил или ацетамидометил, или Q^1 представляет собой фенил, бензил, 2-фенилэтил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, фурилметил, тиенилметил, оксазолилметил, изоксазолилметил, имидазолилметил, 2-имидазолилэтил, пиразолилметил, тиазолилметил, триазолилметил, оксадиазолилметил, тиадиазолилметил, тетразолилметил, пиридилметил, 2-пиридилэтил, пиразинилметил, 2-пиразинилэтил, пиридазинилметил, 2-пиридазинилэтил, пиримидинилметил, 2-пиримидинилэтил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, азетидинил, пирролинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидро-1,4-тиазинил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидрофуранилметил, тетрагидропиранилметил, 1,3-диоксоланилметил, 1,4-диоксанилметил, пирролидинилметил, морфолинилметил, 2-(морфолинил)этил, пиперидинилметил, 2-(пиперидинил)этил, гомопиперидинилметил, пиперазинилметил, 2-(пиперазинил)этил или гомопиперазинилметил,

и где любая CH , CH_2 или CH_3 группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет на каждой указанной CH , CH_2 или CH_3 группе заместитель, выбранный из гидроксид, амино, циано, карбамоила, метокси, этокси, метилсульфонила, метиламино, диметиламино, метоксикарбонила, этоксикарбонила, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N-изопропилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, ацетила, пропионила, пивалоила, ацетамидо и N-метилацетамидо,

и где любая арильная, (3-8C)циклоалкильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет 1 или 2 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из фтора, хлора, трифторметила, гидроксид, амино, карбамоила, метила, метокси, метиламино и диметиламино и любая такая арильная, (3-8C)пиклоалкильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет заместитель, выбранный из гидроксиметила, метоксиметила, цианометила, аминометила, метиламинометила, диметиламинометила, пирролидинилметила, морфолинилметила, пиперидинилметила и пиперазинилметила; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

3. Производное пиримидина формулы I в соответствии с п.1, в котором:

р представляет собой 1 и группа R^1 расположена в 3-м или 4-м положении и выбрана из гидроксид, карбамоила, ацетамидо, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 1-гидрокси-1-метилэтила;

R^2 представляет собой водород;

q представляет собой 0;

r представляет собой 0;

группа X^1-Q^1 расположена в 3-м положении;

X^1 представляет собой $NHCO$; и

Q^1 представляет собой метил, аминометил, 2-аминопропил, 2-амино-2-метилпропил, 4-аминобутил, 5-аминопентил, метиламинометил, диметиламинометил или 5-диметиламинопентил, или Q^1 представляет собой фенил, бензил, 2-фенилэтил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, тиазол-5-ил, тиен-3-илметил, имидазол-1-илметил, 1,2,4-тиадиазол-3-илметил, тетрагидропиранил-4-ил, тетрагидротиопиранил-4-ил, 3-пирролин-2-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, морфолин-2-ил, пиперидин-2-ил,

пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, изоиндолин-1-ил, пирролидин-2-илметил, пиперидин-4-илметил, 2-(пиперидин-4-ил)этил, пиперидин-4-илоксиметил, пиперазин-1-илметил или 2-азабицикло[2,2,1]гепт-2-илметил,

и где любая арильная, (3-8C)циклоалкильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет заместитель, выбранный из амина, метила, метиламино и аминометила;

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

4. Производное пиримидина формулы I в соответствии с п.1, в котором:

p представляет собой 1 и группа R^1 расположена в 3-м или 4-м положении и выбрана из гидроксид, ацетамидо, гидроксиметила, 1-гидроксиэтила и 1-гидрокси-1-метилэтила;

R^2 представляет собой водород;

q представляет собой 0;

r представляет собой 0 или r представляет собой 1 и группа R^4 выбрана из фтора, хлора и метила;

группа X^1-Q^1 расположена в 3-м или 4-м положении;

X^1 представляет собой $NHCO$, $N(Me)CO$, $CONH$ или $CON(Me)$; и

Q^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, 2-этоксиэтил, 3-этоксипропил, цианометил, 2-цианоэтил, аминометил, 2-аминоэтил, метиламинометил, 2-метиламиноэтил, этиламинометил, 2-этиламиноэтил, диметиламинометил, 2-диметиламиноэтил, 4-диметиламинобутил, 2-метилсульфонилэтил или ацетамидометил, или Q^1 представляет собой фенил, бензил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, цикlopентилметил, циклогексилметил, оксазол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, пиразол-3-ил, тиазол-5-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, тетразол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиразин-2-ил, пиридазин-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, тиен-3-илметил, оксазол-4-илметил, изоксазол-3-илметил, изоксазол-4-илметил, имидазол-1-илметил, имидазол-2-илметил, 2-имидазол-1-илэтил, 2-имидазол-2-илэтил, 2-имидазол-4-илэтил, пиразол-1-илметил, пиразол-3-илметил, 1,2,3-триазол-1-илметил, 1,2,3-триазол-4-илметил, 1,2,4-оксадиазол-3-илметил, 1,2,3-тиадиазол-3-илметил, тетразол-1-илметил, тетразол-5-илметил, пиридин-2-илметил, пиридин-3-илметил, пиридин-4-илметил, 2-пиридин-2-илэтил, 2-пиридин-3-илэтил, 2-пиридин-4-илэтил, пиразин-2-илметил, 2-пиразин-2-илэтил, пиридазин-4-илметил, 2-пиридазин-4-илэтил, пиримидин-2-илметил, пиримидин-4-илметил, 2-пиримидин-2-илэтил, 2-пиримидин-4-илэтил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, азетидин-2-ил, 3-пирролин-2-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, морфолино, морфолин-2-ил, пиперидино, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, изоиндолин-1-ил, тетрагидрофуран-2-илметил, тетрагидропиран-4-илметил, 1,3-диоксолан-2-илметил, 1,4-диоксан-2-илметил, пирролидин-2-илметил, пиперидин-2-илметил, пиперидин-3-илметил, пиперидин-4-илметил, 2-(пиперидин-4-ил)этил, пиперидин-4-илоксиметил, пиперазин-1-илметил или 2-(пиперазин-1-ил)этил,

и где любая CH , CH_2 или CH_3 группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет на каждой указанной CH , CH_2 или CH_3 группе заместитель, выбранный из гидроксид, карбамоила, метоксикарбонила, этоксикарбонила, N-метилкарбамоила, N-этилкарбамоила, N-изопропилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, ацетила, пропионила, пивалоила, ацетамидо и N-метилацетамидо,

и где любая арильная, (3-8C)циклоалкильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в пределах Q^1 группы необязательно имеет 1 или 2 заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из фтора, хлора, гидроксид, амина, карбамоила, метила, метиламино, диметиламино, гидроксиметила, метоксиметила, цианометила, аминометила, метиламинометила, диметиламинометила и 1-метилпиперидин-4-илметила;

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

5. Производное пиримидина формулы I в соответствии с п.1, в котором:

p представляет собой 1 и R^1 представляет собой гидроксид или гидроксиметильную

группу, которая расположена в 3-м положении;

R^2 представляет собой водород;

q представляет собой 0;

r представляет собой 0 или r представляет собой 1 и группа R^4 выбрана из фтора и метила;

группа X^1-Q^1 расположена в 3-м или 4-м положении;

X^1 представляет собой $NHCO$ или $N(Me)CO$; и

Q^1 представляет собой аминометил, метиламинометил, этиламинометил, диметиламинометил, ацетамидометил, 3-аминометилфенил, 4-аминометилфенил, 5-метилизоксазол-3-ил, 1-метилпиразол-3-ил, 1H-1,2,3-триазол-5-ил, пиридин-4-ил, пиразин-2-ил, 2-имидазол-1-илэтил, 2-имидазол-2-илэтил, 3,5-диметил-1H-пиразол-1-илметил, 1H-тетразол-5-илметил, 2-пиридин-3-илэтил, 2-пиридазин-4-илэтил, азетидин-2-ил, 3-пирролин-2-ил, N-метилпирролидин-2-ил, 4-гидроксипирролидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, N-метилпиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперидин-3-илметил, пиперидин-4-илоксиметил или пиперазин-1-илметил;

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

6. Производное пиримидина формулы I в соответствии с п.1, в котором:

r представляет собой 1 и R^1 представляет собой гидрокси или гидроксиметильную группу, которая расположена в 3-м положении;

R^2 представляет собой водород;

q представляет собой 0;

r представляет собой 0 или r представляет собой 1 и группа R^4 выбрана из фтора и метила;

группа X^1-Q^1 расположена в 3-м или 4-м положении;

X^1 представляет собой $CONH$ или $CON(Me)$; и

Q^1 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, 2-этоксиэтил, 3-этоксипропил, цианометил, 1-циано-1-метилэтил, 2-цианоэтил, 5-цианопентил, 2-аминоэтил, 2-метиламиноэтил, 2-диметиламиноэтил, 4-диметиламинобутил, 2-метилсульфонилэтил, 3-метоксикарбонилпропил, карбамоилметил, 1-карбамоилэтил, 2-карбамоилэтил, N-метилкарбамоилметил, N-изопропилкарбамоилметил, N,N-диметилкарбамоилметил, пивалоилметил, 4-аминометилфенил, 4-аминобензил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, тиен-3-илметил, оксазол-4-илметил, 5-метилизоксазол-3-илметил, изоксазол-4-илметил, 1H-имидазол-1-илметил, 1H-имидазол-2-илметил, 2-(1H-имидазол-1-ил)этил, 2-(1H-имидазол-2-ил)этил, 2-(1H-имидазол-4-ил)этил, пиридин-2-илметил, пиридин-3-илметил, пиридин-4-илметил, 2-пиридин-2-илэтил, 2-пиридин-3-илэтил, 2-пиридин-4-илэтил, пиразин-2-илметил, 5-метилпиразин-2-илметил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидрофуран-2-илметил, тетрагидропиран-4-илметил, 1,3-диоксолан-2-илметилили 1,4-диоксан-2-илметил; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

7. Производное пиримидина формулы I в соответствии с п.1, в котором:

r представляет собой 1 и R^1 представляет собой гидрокси или гидроксиметильную группу, которая расположена в 3-м положении;

R^2 представляет собой водород;

q представляет собой 0;

r представляет собой 0 или r представляет собой 1 и группа R^4 выбрана из фтора и метила;

группа X^1-Q^1 расположена в 3-м или 4-м положении;

X^1 представляет собой CO ; и

Q^1 представляет собой 2-карбамоилпирролидин-1-ил, 2-метоксиметилпирролидин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-аминометилпиперидин-1-ил, 3-цианометилпиперидин-1-ил, 3-оксопиперазин-1-ил, 4-(1-метилпиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил или 5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил;

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

8. Производное пириимидина формулы I в соответствии с п.1, в котором:

p представляет собой 1 и R¹ представляет собой гидроксиметильную группу, которая расположена в 3-м положении;

R² представляет собой водород;

q представляет собой 0;

r представляет собой 0;

группа X¹-Q¹ расположена в 3-м положении;

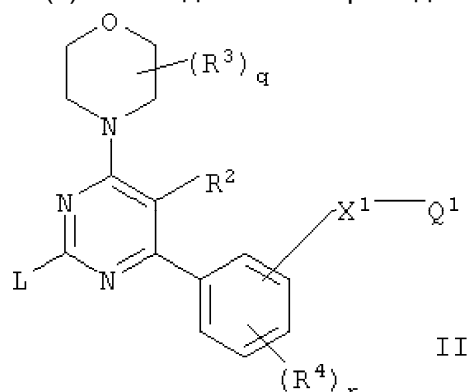
X¹ представляет собой NHCO; и

Q¹ представляет собой 3-аминометилфенил, 4-аминометилфенил, 2-аминоциклопент-1-ил, 4-аминоциклогекс-1-ил, 3-аминоциклогекс-1-илметил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-4-илметил или пиперидин-4-илоксиметил;

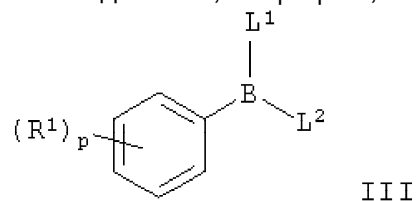
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

9. Способ получения производного пириимидина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства в соответствии с п.1, который предусматривает:

(а) взаимодействие пириимидина формулы II

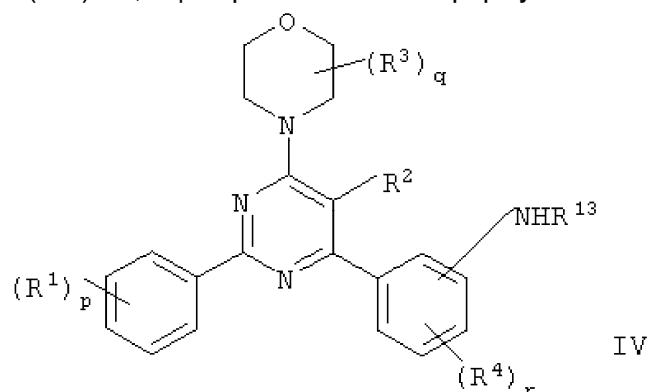


где L представляет собой вытесняемую группу и R², q, R³, r, R⁴, X¹ и Q¹ имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с борорганическим реагентом формулы III



где каждая из L¹ и L², которая может быть одинаковой или разной, представляет собой подходящий лиганд и p и R¹ имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, после чего любую имеющуюся защитную группу удаляют;

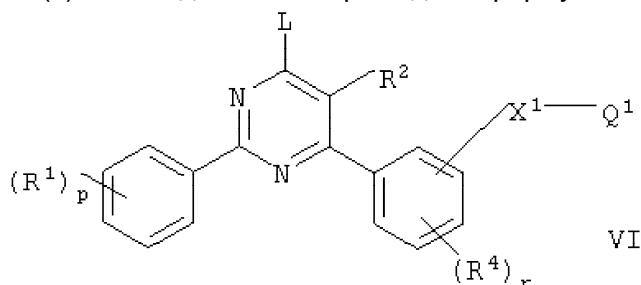
(б) для получения тех соединений формулы I, в которых X¹ представляет собой N(R¹³)CO, ацилирование амина формулы IV



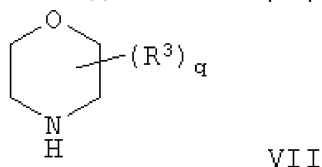
где p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 и R^{13} имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с карбоновой кислотой формулы V

или ее реакционноспособным производным, где Q^1 имеет любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, после чего любую имеющуюся защитную группу удаляют;

(в) взаимодействие пиримидина формулы VI

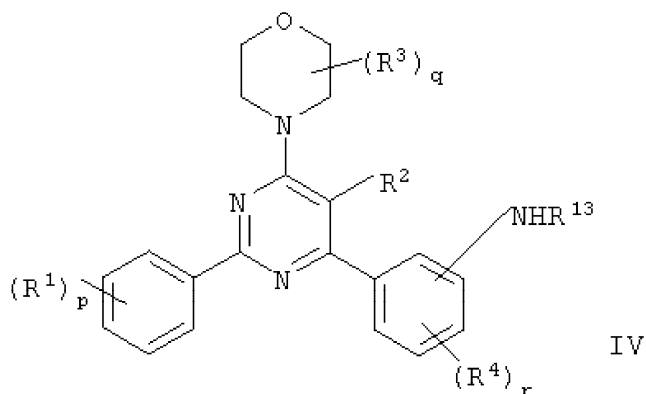


где L представляет собой вытесняемую группу и p , R^1 , R^2 , r , R^4 , X^1 и Q^1 имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с морфолином формулы VII



где q и R^3 имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, после чего любую имеющуюся защитную группу удаляют;

(г) для получения тех соединений формулы I, в которых X^1 представляет собой $N(R^{13})CON(R^{13})$, сочетание фосгена или его химического эквивалента с амином формулы IV

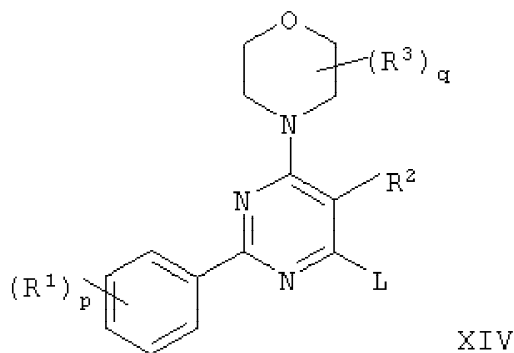


и амином формулы VIII

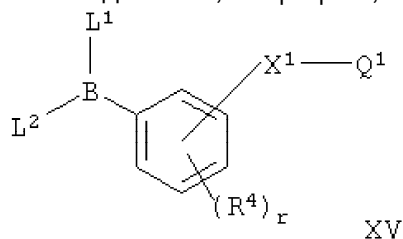


где p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r , R^4 , R^{13} и Q^1 имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, после чего любую имеющуюся защитную группу удаляют;

(д) взаимодействие пиримидина формулы XIV



где L представляет собой вытесняемую группу и p, R¹, R², q и R³ имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с борорганическим реагентом формулы XV

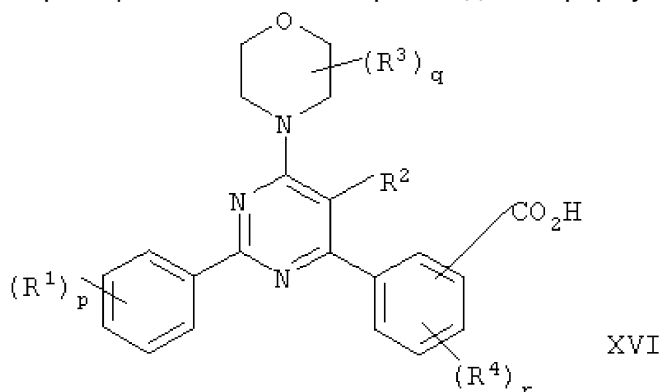


где каждая из L¹ и L², которая может быть одинаковой или разной, представляет собой подходящий лиганд и r, R⁴, X¹ и Q¹ имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, после чего любую имеющуюся защитную группу удаляют;

(е) для получения тех соединений формулы I, в которых X¹ представляет собой CON(R¹³), ацилирование амина формулы VIII

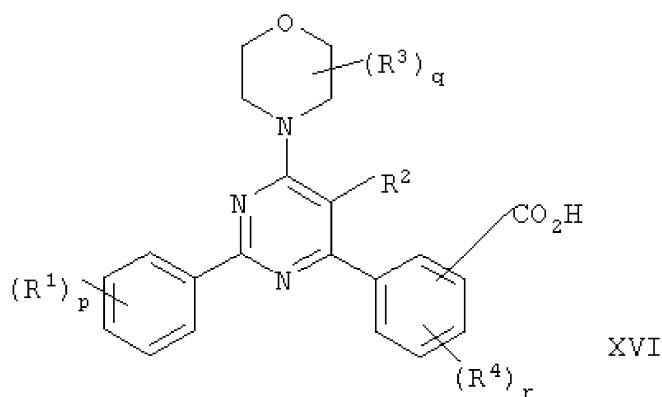
R¹³NH-Q¹ VIII

где R¹³ и Q¹ имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с карбоновой кислотой или ее реакционноспособным производным, формулы XVI



где p, R¹, R², q, R³, r и R⁴ имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, после чего любую имеющуюся защитную группу удаляют; или

(ж) для получения тех соединений формулы I, в которых X¹ представляет собой CO и Q¹ представляет собой N-связанную гетероциклическую группу, ацилирование N-содержащего гетероциклического соединения, в котором любая функциональная группа, при необходимости, защищена, с карбоновой кислотой или ее реакционноспособным производным формулы XVI



где p , R^1 , R^2 , q , R^3 , r и R^4 имеют любое из значений, указанных в п.1, за исключением того, что любая функциональная группа, при необходимости, защищена, после чего любую имеющуюся защитную группу удаляют;

и если требуется фармацевтически приемлемая соль производного пириимидина формулы I, то она может быть получена путем взаимодействия указанного производного пириимидина с подходящей кислотой;

и если требуется фармацевтически приемлемое пролекарство производного пириимидина формулы I, то оно может быть получено с помощью общепринятой методики.

10. Фармацевтическая композиция, которая содержит производное пириимидина формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство в соответствии с п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

11. Применение производного пириимидина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства в соответствии с п.1 для приготовления лекарственного средства для применения для получения антипролиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек.

12. Способ обеспечения антипролиферативного действия у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества производного пириимидина формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства в соответствии с п.1.