Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
INVENTARI

10 - 14084

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE PIRIMIDINA TRISUSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

991

BOGOTÁ 09 de Febrero de 2010

P2009/000220

04-03 2010

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUR

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-014087- -00000-0000
Fecha: 2010-02-09 16:56:57 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 311

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000220**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**
Dirección: S-SE-151 85 Södertälje
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1)** Maurice Raymond Verschoyle Finlay, **2)** Kurt Gordon Pike
Dirección: Astrazeneca P & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK 10 4TG, Gran Bretaña
Nacionalidad o Domicilio: Británicos

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050549 Fecha Julio 8, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/007751 Fecha Enero 15, 2009

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE PIRIMIDINA TRISUSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS**

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14, C07D 417/14, C07D 471/04, A61K 31/5377, A61P 35/00

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Julio 9, 2007	60/948.570

(9) **Comprobante de pago No.** 10- _____ **Fecha** 9 de Febrero de 2010

ANEXOS

X	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
X	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
X	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 07 - 074 - 694
	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
	Declaraciones.
X	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
X	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.
	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.
	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
X	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN FAISBECH FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 10,464
FECHA : FEBRERO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-014087- -00000-0000
Fecha: 2010-02-09 16:56:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 311

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130522361	09/02/2010	3,511,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		554,000.00
		TOTAL :	$	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

JORGE E. SPIEGA

5

Àpostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm 6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp: 10. Signature:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos E. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahín
Simón Jaloma
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Moreno
Catalina Barbosa
Of Counsel
Guillermo Olarte
Graciela Isdel
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciled in

domiciliado en

Vasha Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SODERTALJE

NOTARIOS PUBLICOS 1 Y 2 DE BOGOTA D.C.

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A – 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Andres Burén
Authorised Signatory

9

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIUS PUBLICUS LONDINENSIS
ANNE-MARIE BONER

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 – Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (llegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

JORGE E. URREA PEREZ

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA [illegible]
Licencia [illegible]

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

B

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country :** Sweden

   This public document

2. **has been signed by** Anne-Marie Bonde

3. **acting in the capacity of** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of**

   Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm 6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

   Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp: 10. Signature:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besöksadress: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: **556011-7482**

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

Anna-Karin Östin

Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM

ANNE-MARIE BONDE

16

11426

The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that

Ms. Anna-Karin Bäck

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in his/her official capacity

For Stockholm this 17th day of August

Invoice PAID 60,-

Agneta Kollenborn

SIGNATURE OF Agneta Kollenborn

AND STAMP OF : Sc. MFA

SIGNATURE : Agneta Kollenborn

DATE : 20-08-07

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/007751 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050549

(22) International Filing Date: 8 July 2008 (08.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/948,570 9 July 2007 (09.07.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GE]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle** [GB/GE]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GE). **PIKE, Kurt, Gordon** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

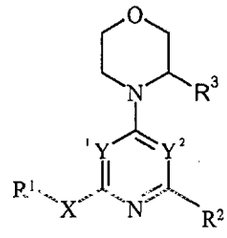
(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(54) Title: COMPOUND - 946



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I) or a pharamaceutically acceptable salt thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use intherapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

WO 2009/007751 A2

COMPOUND - 946

The present invention relates to morpholino pyrimidine compounds, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

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 known that signalling pathways mediated by the PI3K/mTOR families have a central role in a number of cell processes including proliferation and survival, and deregulation of these pathways is a causative factor in a wide spectrum of human cancers and other diseases.

The mammalian target of the macrolide antibiotic Rapamycin (sirolimus) is the enzyme mTOR. This enzymes belongs to the phosphatidylinositol (PI) kinase-related kinase (PIKK) family of protein kinases, which also includes ATM, ATR, DNA-PK and hSMG-1. mTOR, like other PIKK family members, does not possess detectable lipid kinase activity, but instead functions as a serine/threonine kinase. Much of the knowledge of mTOR signalling is based upon the use of Rapamycin. Rapamycin first binds to the 12 kDa immunophilin FK506-binding protein (FKBP12) and this complex inhibits mTOR signalling (Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). The mTOR protein consists of a catalytic kinase domain, an FKBP12-Rapamycin binding (FRB) domain, a putative repressor domain near the *C*-terminus and up to 20 tandemly-repeated HEAT motifs at the *N*-terminus, as well as FRAP-ATM-TRRAP (FAT) and FAT *C*-terminus domain (Huang and Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377).

mTOR kinase is a key regulator of cell growth and has been shown to regulate a wide range of cellular functions including translation, transcription, mRNA turnover, protein stability, actin cytoskeleton reorganisation and autophagy (Jacinto and Hall, Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117-126). mTOR kinase integrates signals from growth factors (such as insulin or insulin-like growth factor) and nutrients (such as amino acids and glucose) to regulate cell growth. mTOR kinase is activated by growth factors through the PI3K-Akt pathway. The most well characterised function of mTOR kinase in mammalian cells is regulation of translation through two pathways, namely activation of ribosomal S6K1

to enhance translation of mRNAs that bear a 5'-terminal oligopyrimidine tract (TOP) and suppression of 4E-BP1 to allow CAP-dependent mRNA translation.

Generally, investigators have explored the physiological and pathological roles of mTOR using inhibition with Rapamycin and related Rapamycin analogues based on their specificity for mTOR as an intracellular target. However, recent data suggests that Rapamycin displays variable inhibitory actions on mTOR signalling functions and suggest that direct inhibition of the mTOR kinase domain may display substantially broader anti-cancer activities than that achieved by Rapamycin (Edinger *et al.*, Cancer Research, 2003, 63, 8451-8460). For this reason, potent and selective inhibitors of mTOR kinase activity would be useful to allow a more complete understanding of mTOR kinase function and to provide useful therapeutic agents.

There is now considerable evidence indicating that the pathways upstream of mTOR, such as the PI3K pathway, are frequently activated in cancer (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501; Bjornsti and Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335-348; Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). For example, components of the PI3K pathway that are mutated in different human tumours include activating mutations of growth factor receptors and the amplification and/or overexpression of PI3K and Akt.

In addition there is evidence that endothelial cell proliferation may also be dependent upon mTOR signalling. Endothelial cell proliferation is stimulated by vascular endothelial cell growth factor (VEGF) activation of the PI3K-Akt-mTOR signalling pathway (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313-328). Moreover, mTOR kinase signalling is believed to partially control VEGF synthesis through effects on the expression of hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) (Hudson *et al.*, Molecular and Cellular Biology, 2002, 22, 7004-7014). Therefore, tumour angiogenesis may depend on mTOR kinase signalling in two ways, through hypoxia-induced synthesis of VEGF by tumour and stromal cells, and through VEGF stimulation of endothelial proliferation and survival through PI3K-Akt-mTOR signalling.

These findings suggest that pharmacological inhibitors of mTOR kinase should be of therapeutic value for treatment of the various forms of cancer comprising solid tumours such as carcinomas and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies. In particular, inhibitors of mTOR kinase should be of therapeutic value 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.

In addition to tumourigenesis, there is evidence that mTOR kinase plays a role in an array of hamartoma syndromes. Recent studies have shown that the tumour suppressor proteins such as TSC1, TSC2, PTEN and LKB1 tightly control mTOR kinase signalling. Loss of these tumour suppressor proteins leads to a range of hamartoma conditions as a result of elevated mTOR kinase signalling (Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Syndromes with an established molecular link to dysregulation of mTOR kinase include Peutz-Jeghers syndrome (PJS), Cowden disease, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS), Proteus syndrome, Lhermitte-Duclos disease and Tuberous Sclerosis (TSC) (Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). Patients with these syndromes characteristically develop benign hamartomatous tumours in multiple organs.

Recent studies have revealed a role for mTOR kinase in other diseases (Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2004, 8, 551-564). Rapamycin has been demonstrated to be a potent immunosuppressant by inhibiting antigen-induced proliferation of T cells, B cells and antibody production (Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S) and thus mTOR kinase inhibitors may also be useful immunosuppressives. Inhibition of the kinase activity of mTOR may also be useful in the prevention of restenosis, that is the control of undesired proliferation of normal cells in the vasculature in response to the introduction of stents in the treatment of vasculature disease (Morice *et al.*, New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780). Furthermore, the Rapamycin analogue, everolimus, can reduce the severity and incidence of cardiac allograft vasculopathy (Eisen *et al.*, New England Journal of Medicine, 2003, 349, 847-858). Elevated mTOR kinase activity has been associated with cardiac hypertrophy, which is of clinical importance as a major risk factor for heart failure and is a consequence of increased cellular size of cardiomyocytes (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Thus mTOR kinase inhibitors are expected to be of value in the prevention and treatment of a wide variety of diseases in addition to cancer.

It is also believed that a number of these morpholino pyrimidine derivatives may have inhibitory activity against the phosphatidylinositol (PI) 3-kinases family of kinases.

Phosphatidylinositol (PI) 3-kinases (PI3Ks) are ubiquitous lipid kinases that function both as signal transducers downstream of cell-surface receptors and in constitutive intracellular membrane and protein trafficking pathways. All PI3Ks are dual-specificity enzymes with a lipid kinase activity that phosphorylates phosphoinositides at the 3-hydroxy position, and a less well characterised protein kinase activity. The lipid products of PI3K-catalysed reactions comprising phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate [$PI(3,4,5)P_3$], phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate [$PI(3,4)P_2$] and phosphatidylinositol 3-monophosphate [PI(3)P] constitute second messengers in a variety of signal transduction pathways, including those essential to cell proliferation, adhesion, survival, cytoskeletal rearrangement and vesicle trafficking. PI(3)P is constitutively present in all cells and its levels do not change dramatically following agonist stimulation. Conversely, $PI(3,4)P_2$ and $PI(3,4,5)P_3$ are nominally absent in most cells but they rapidly accumulate on agonist stimulation.

The downstream effects of PI3K-produced 3-phosphoinositide second messengers are mediated by target molecules containing 3-phosphoinositide binding domains such as the pleckstrin homology (PH) domain and the recently identified FYVE and phox domains. Well-characterised protein targets for PI3K include PDK1 and protein kinase B (PKB). In addition, tyrosine kinases like Btk and Itk are dependent on PI3K activity.

The PI3K family of lipid kinases can be classified into three groups 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 [PI(4)P]. Class I PI3K enzymes phosphorylate PI, PI(4)P and PI 4,5-bisphosphate [$PI(4,5)P_2$], although only $PI(4,5)P_2$ is believed to be the physiological cellular substrate. Phosphorylation of $PI(4,5)P_2$ produces the lipid second messenger $PI(3,4,5)P_3$. More distantly related members of the lipid kinase superfamily are Class IV kinases such as mTOR (discussed above) and DNA-dependent kinase that phosphorylate serine/threonine residues within protein substrates. The most studied and understood of the PI3K lipid kinases are the Class I PI3K enzymes.

Class I PI3Ks are heterodimers consisting of a p110 catalytic subunit and a regulatory subunit. The family is further divided into Class Ia and Class Ib enzymes on the basis of regulatory partners and the mechanism of regulation. Class Ia enzymes consist of three distinct catalytic subunits (p110α, p110β and p110δ) that dimerise with five distinct regulatory subunits (p85α, p55α, p50α, p85β and p55γ), with all catalytic subunits being able

to interact with all regulatory subunits to form a variety of heterodimers. Class Ia PI3Ks are generally activated in response to growth factor-stimulation of receptor tyrosine kinases *via* interaction of their regulatory subunit SH2 domains with specific phospho-tyrosine residues of activated receptor or adaptor proteins such as IRS-1. Both p110α and p110β are constitutively expressed in all cell types, whereas p110δ expression is more restricted to leukocyte populations and some epithelial cells. In contrast, the single Class Ib enzyme consists of a p110γ catalytic subunit that interacts with a p101 regulatory subunit. Furthermore, the Class Ib enzyme is activated in response to G-protein coupled receptor systems (GPCRs) and its expression appears to be limited to leukocytes and cardiomyocytes.

There is now considerable evidence indicating that Class Ia PI3K enzymes contribute to tumourigenesis in a wide variety of human cancers, either directly or indirectly (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). For example, the p110α 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 the p110α catalytic subunit 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 the p85α regulatory subunit 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 PI3Ks 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 erbB2 in a variety of tumours leading to activation of PI3K-mediated pathways (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) and over-expression of the ras oncogene (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 tumour-suppressor phosphatase that catalyses conversion of $PI(3,4,5)P_3$ back to $PI(4,5)P_2$ is associated with a very broad range of tumours *via* deregulation of PI3K-mediated production of $PI(3,4,5)P_3$ (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).

In addition to a role in mediating proliferative and survival signalling in tumour cells, there is evidence that Class Ia PI3K enzymes contribute to tumourigenesis 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, 294-300). As Class I PI3K enzymes are also involved in motility and migration (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), PI3K enzyme 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 contributing to pro-tumourigenic effects of inflammatory cells (Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

These findings suggest that pharmacological inhibitors of Class I PI3K enzymes will be of therapeutic value for the treatment of various diseases including different 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 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.

PI3Kγ, the Class Ib PI3K, is activated by GPCRs, as was finally demonstrated in mice lacking the enzyme. Thus, neutrophils and macrophages derived from PI3Kγ-deficient animals failed to produce $PI(3,4,5)P_3$ in response to stimulation with various chemotactic substances (such as IL-8, C5a, fMLP and MIP-1a), whereas signalling through protein tyrosine kinase-coupled receptors to Class Ia PI3Ks was intact (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053; Li *et al.*, Science, 2002, 287(5455), 1046-1049; Sasaki *et al.*, Science 2002, 287(5455), 1040-1046). Furthermore, $PI(3,4,5)P_3$-mediated phosphorylation of PKB was not initiated by these GPCR ligands in PI3Kγ-null cells. Taken together, the results demonstrated that, at least in resting haematopoietic cells, PI3Kγ is the sole PI3K isoform that is activated by GPCRs *in vivo*. When murine bone marrow-derived neutrophils and peritoneal

macrophages from wild-type and PI3Kγ$^{-/-}$ mice were tested *in vitro*, a reduced, but not completely abrogated, performance in chemotaxis and adherence assays was observed. However, this translated into a drastic impairment of IL-8 driven neutrophil infiltration into tissues (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053.). Recent data suggest that PI3Kγ is involved in the path finding process rather than in the generation of mechanical force for motility, as random migration was not impaired in cells that lacked PI3Kγ (Hannigan *et al.*, Proc. Nat. Acad. of Sciences of U.S.A., 2002, 99(6), 3603-8). Data linking PI3Kγ to respiratory disease pathology came with the demonstration that PI3Kγ has a central role in regulating endotoxin-induced lung infiltration and activation of neutrophils leading to acute lung injury (Yum *et al.*, J. Immunology, 2001, 167(11), 6601-8). The fact that although PI3Kγ is highly expressed in leucocytes, its loss seems not to interfere with haematopoiesis, and the fact that PI3Kγ-null mice are viable and fertile further implicates this PI3K isoform as a potential drug target. Work with knockout mice also established that PI3Kγ is an essential amplifier of mast cell activation (Laffargue *et al.*, Immunity, 2002, 16(3), 441-451).

Thus, 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. Recent reports demonstrate that mice deficient in PI3Kγ and PI3Kδ are viable, but have attenuated inflammatory and allergic responses (Ali *et al.*, Nature, 2004, 431(7011), 1007-11). 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.

Several compounds that inhibit PI3Ks and phosphatidylinositol (PI) kinase-related kinase (PI3KKs) have been identified, including wortmannin and the quercetin derivative LY294002. These compounds are reasonably specific inhibitors of PI3Ks and PI3KKs over other kinases but they lack potency and display little selectivity within the PI3K families.

Accordingly, it would be desirable to provide further effective mTOR and/or PI3K inhibitors for use in the treatment of cancer, inflammatory or obstructive airways diseases, immune or cardiovascular diseases.

Morpholino pyrimidine derivatives and PI3K inhibitors are known in the art.

International Patent Application WO 2004/048365 discloses compounds that possess PI3K enzyme inhibitory activity and are useful in the treatment of cancer. These compounds are arylamino- and heteroarylamino-substituted pyrimidines which differ from the compounds of the present invention by virtue of their arylamino- and heteroarylamino substituents. WO 2004/048365 does not disclose compounds with the $-XR^1$ substituents of the present invention. Inhibitors of PI3K activity useful in the treatment of cancer are also disclosed in European Patent Application 1 277 738 which mentions 4-morpholino-substituted bicyclic heteroaryl compounds such as quinazoline and pyrido[3,2-*d*]pyrimidine derivatives and 4-morpholino-substituted tricyclic heteroaryl compounds but not monocyclic pyrimidine derivatives.

WO2007/080382, WO2008/023180 and WO2008/023159 disclose compounds that possess mTOR and/or PI3K enzyme inhibitory activity and are useful in the treatment of cancer.

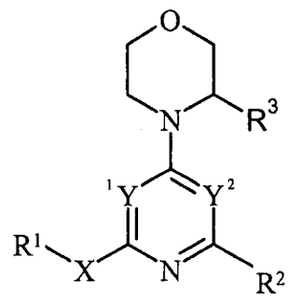
A number of compounds such as 4-morpholin-4-yl-6-(phenylsulfonylmethyl)-2-pyridin-4-yl-pyrimidine and 4-{6-[(phenylsulfonyl)methyl]-2-pyridin-2-ylpyrimidin-4-yl}morpholine have been registered in the Chemical Abstracts database but no utility has been indicated and there is no suggestion that these compounds have mTOR and/or PI3K inhibitory activity or useful therapeutic properties.

Surprisingly, we have found that certain morpholino pyrimidine derivatives possess useful therapeutic properties. Without wishing to be bound by theoretical constraints, it is believed that the therapeutic usefulness of the derivatives is derived from their inhibitory activity against mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme (such as the Class Ia enzyme and/or the Class Ib enzyme). Because signalling pathways mediated by the PI3K/mTOR families have a central role in a number of cell processes including proliferation and survival, and because deregulation of these pathways is a causative factor in a wide spectrum of human cancers and other diseases, it is expected that the derivatives will be therapeutically useful. In particular, it is expected that the derivatives will have anti-proliferative and/or apoptotic properties which means that they will be useful in the treatement of proliferative disease such

as cancer. The compounds of the present invention may also be useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from various non-malignant diseases such as inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

Generally, the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against mTOR kinase but the compound may also possess potent inhibitory activity against one or more PI3K enzyme (such as the Class Ia enzyme and/or the Class Ib enzyme).

In accordance with one aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -

R^{11}, -OR^{11}, -SR^{11}, -SOR^{11}, -SO_2R^{11}, -COR^{11}, -CO_2R^{11}, -$CONR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}R^{12}$, and -$NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 is selected from halo, cyano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO_2R^{13}, -COR^{13}, -CO_2R^{13}, -$CONR^{13}R^{14}$, -$NR^{13}R^{14}$, –$NR^{13}COR^{14}$, -$NR^{13}CO_2R^{14}$ and -$NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

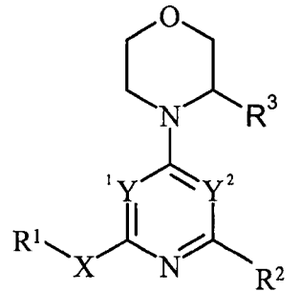
R^{11} and **R^{12}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}

$_{6}$alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}** and **R^{16}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

In accordance with one aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^1Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$,

-COR^9, -CO_2R^9, -$CONR^9R^{10}$, -NR^9R^{10}, –NR^9COR^{10}, -$NR^9CO_2R^{10}$, -$NR^9CONR^{10}R^{15}$, -$NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and –$NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -SR^{11}, -SOR^{11}, -SO_2R^{11}, -COR^{11}, -CO_2R^{11}, -$CONR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}R^{12}$, and -$NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

$R^3$is selected from halo, cyano, nitro, -R^{12}, -OR^{12}, -SR^{12}, -SOR^{12}, -SO_2R^{13}, -COR^{13}, -CO_2R^{13}, -$CONR^{13}R^{14}$, -$NR^{12}R^{14}$, –$NR^{13}COR^{14}$, -$NR^{13}CO_2R^{14}$ and –$NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

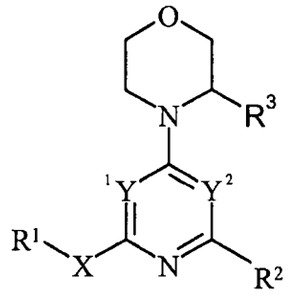
R^{11} and **R^{12}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally

substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}** and **R^{16}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

In accordance with one aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^1Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R[1] is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$;

R[2] is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$;

R[3] is selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$ and $-NR^{13}COR^{14}$;

R[4] and **R**[5] are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R[6] and **R**[7] are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R[8] is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

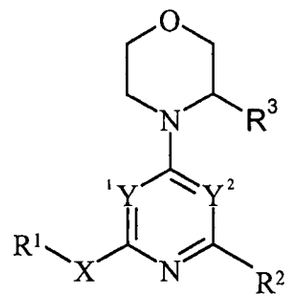
R[9] and **R**[10] are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R[11] and **R**[12] are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R[13] and **R**[14] are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 is selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-}

$_{6}$alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{6} and **R**^{7} are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^{8} is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^{9} and **R**^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

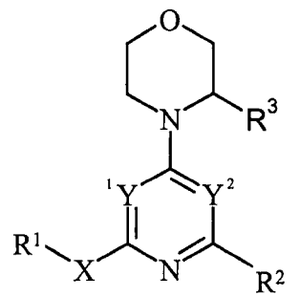
R^{11} and **R**^{12} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R**^{14}, **R**^{15} and **R**^{16} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino,

sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 is selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-R^{13}CO_2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or R^1 and R^4 together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

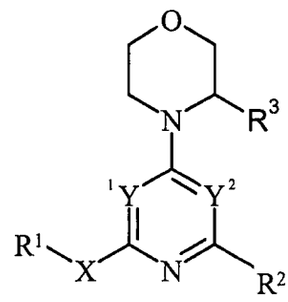
R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11} and R^{12} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, R^{14}, R^{15} and R^{16} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro,

hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;
in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

In accordance with another aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 is selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$ and $-NR^{13}COR^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

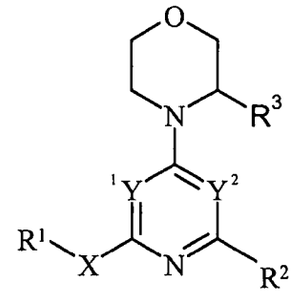
R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{11} and R^{12} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{13} and R^{14} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

In accordance with a further aspect of the present invention, there is also provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$,

$-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}**Y** and **Y**^{2} are independently N or CR^8 provided that one of ^{1}Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 is selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, SOR^{13}, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R**^{5} are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R**^{1} and **R**^{4} together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R**^{7} are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

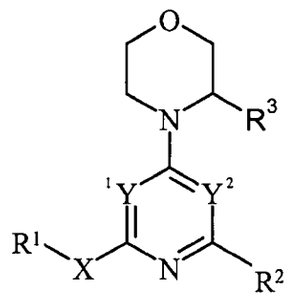
R^9 and **R**^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-}

$_{6}$alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11} and **R^{12}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}** and **R^{16}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-5}alkyl)amino, aminoC_{1-5}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-5}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In accordance with a further aspect of the present invention, there is also provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 is independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

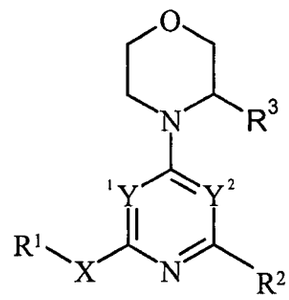
R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{11} and R^{12} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

R^{13}, R^{14}, R^{15} and R^{16} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

In accordance with a further aspect of the present invention, there is also provided a compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-R^9COR^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 is selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$ and $-NR^{13}COR^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^6 and **R^7** are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and **R^{10}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{11} and **R^{12}** are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected

from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

$\mathbf{R^{13}}$ and $\mathbf{R^{14}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. Tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. Solvates and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. For example, a suitable solvate of a compound of 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 present invention relates to the compounds of formula (I) as herein defined as well as to salts thereof. Salts for use in pharmaceutical compositions will be pharmaceutically acceptable salts, but other salts may be useful in the production of the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically acceptable salts of the invention may, for example, include acid addition salts of compounds of formula (I) as herein defined which are sufficiently basic to form such salts. Such acid addition salts include but are not limited to fumarate, methanesulfonate, hydrochloride, hydrobromide, citrate and maleate salts and salts formed with phosphoric and sulfuric acid. In addition where compounds of formula (I) are sufficiently acidic, salts are base salts and examples include but are not limited to, an alkali metal salt for example sodium or potassium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, or organic amine salt for example triethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, morpholine, *N*-methylpiperidine, *N*-ethylpiperidine, dibenzylamine or amino acids such as lysine.

The compounds of formula (I) may also be provided as *in vivo* hydrolysable esters. An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (I) containing carboxy or hydroxy group is, for example a pharmaceutically acceptable ester which is cleaved in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Such esters can be identified by

administering, for example, intravenously to a test animal, the compound under test and subsequently examining the test animal's body fluid.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C_{1-6}alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C_{1-5}alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C_{3-8}cycloalkoxycarbonyloxyC_{1-5}alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl, and C_{1-6}alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl; and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for hydroxy include inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and α-acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of α-acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include C_{1-10}alkanoyl, for example formyl, acetyl, benzoyl, phenylacetyl, substituted benzoyl and phenylacetyl; C_{1-10}alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), for example ethoxycarbonyl; di-C_{1-4}alkylcarbamoyl and *N*-(di-C_{1-4}alkylaminoethyl)-*N*-C_{1-4}alkylcarbamoyl (to give carbamates); di-C_{1-4}alkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of ring substituents on phenylacetyl and benzoyl include aminomethyl, C_{1-4}alkylaminomethyl and di-(C_{1-4}alkyl)aminomethyl, and morpholino or piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene linking group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring. Other interesting *in vivo* hydrolysable esters include, for example, $R^A C(O)OC_{1-6}$alkyl-CO-, wherein R^A is for example, benzyloxy-C_{1-4}alkyl, or phenyl. Suitable substituents on a phenyl group in such esters include, for example, 4-C_{1-4}piperazino-C_{1-4}alkyl, piperazino-C_{1-4}alkyl and morpholino-C_{1-4}alkyl.

The compounds of the formula (I) may be also be administered in the form of a prodrug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the formula (I). Various forms of prodrugs are known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

In this specification the generic term "C_{p-q}alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only (i.e. *n*-propyl and isopropyl) and references to individual branched-chain alkyl groups such as "*tert*-butyl" are specific for the branched chain version only.

The prefix C_{p-q} in C_{p-q}alkyl and other terms (where p and q are integers) indicates the range of carbon atoms that are present in the group, for example C_{1-4}alkyl includes C_1alkyl (methyl), C_2alkyl (ethyl), C_3alkyl (propyl as *n*-propyl and isopropyl) and C_4alkyl (n-butyl, sec-butyl, isobutyl and *tert*-butyl).

The term C_{p-q}alkoxy comprises –O-C_{p-q}alkyl groups.

The term C_{p-q}alkanoyl comprises –C(O)alkyl groups.

The term halo includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

"Carbocyclyl" is a saturated, unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system containing from 3 to 14 ring atoms, wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group. "Carbocyclyl" includes "aryl", "C_{p-q}cycloalkyl" and "C_{p-q}cycloalkenyl".

"aryl" is an aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocyclyl ring system.

"C_{p-q}cycloalkenyl" is an unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocyclyl ring system containing at least 1 C=C bond and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

"C_{p-q}cycloalkyl" is a saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocyclyl ring system and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

"Heterocyclyl" is a saturated, unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system containing from 3 to 14 ring atoms of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which ring may be carbon or nitrogen linked and wherein a ring nitrogen or sulfur atom may be oxidised and wherein a ring CH_2 group may be

replaced with a C=O group. "Heterocyclyl" includes "heteroaryl", "cycloheteroalkyl" and "cycloheteroalkenyl".

"Heteroaryl" is an aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclyl, particularly having 5 to 10 ring atoms, of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen where a ring nitrogen or sulfur may be oxidised.

"Cycloheteroalkenyl" is an unsaturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclyl ring system, particularly having 5 to 10 ring atoms, of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which ring may be carbon or nitrogen linked and wherein a ring nitrogen or sulfur atom may be oxidised and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

"Cycloheteroalkyl" is a saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocyclic ring system, particularly having 5 to 10 ring atoms, of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulfur or oxygen, which ring may be carbon or nitrogen linked and wherein a ring nitrogen or sulfur atom may be oxidised and wherein a ring CH_2 group may be replaced with a C=O group.

This specification may make use of composite terms to describe groups comprising more than one functionality. Unless otherwise described herein, such terms are to be interpreted as is understood in the art. For example carbocyclylC_{p-q}alkyl comprises C_{p-q}alkyl substituted by carbocyclyl, heterocyclylC_{p-q}alkyl comprises C_{p-q}alkyl substituted by heterocyclyl, and bis(C_{p-q}alkyl)amino comprises amino substituted by 2 C_{p-q}alkyl groups which may be the same or different.

HaloC_{p-q}alkyl is a C_{p-q}alkyl group that is substituted by 1 or more halo substituents and particuarly 1, 2 or 3 halo substituents. Similarly, other generic terms containing halo such as haloC_{p-q}alkoxy may contain 1 or more halo substituents and particluarly 1, 2 or 3 halo substituents.

HydroxyC_{p-q}alkyl is a C_{p-q}alkyl group that is substituted by 1 or more hydroxyl substituents and particularly by 1, 2 or 3 hydroxy substituents. Similarly other generic terms containing hydroxy such as hydroxyC_{p-q}alkoxy may contain 1 or more and particularly 1, 2 or 3 hydroxy substituents.

C_{p-q}alkoxyC_{p-q}alkyl is a C_{p-q}alkyl group that is substituted by 1 or more C_{p-q}alkoxy substituents and particularly 1, 2 or 3 C_{p-q}alkoxy substituents. Similarly other generic terms

containing C_{p-q}alkoxy such as C_{p-q}alkoxyC_{p-q}alkoxy may contain 1 or more C_{p-q}alkoxy substituents and particularly 1, 2 or 3 C_{p-q}alkoxy substituents.

Where optional substituents are chosen from "1 or 2", from "1, 2, or 3" or from "1, 2, 3 or 4" groups or substituents it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups i.e. all substitutents being the same or the substituents being chosen from two or more of the specified groups i.e. the substitutents not being the same.

Compounds of the present invention have been named with the aid of computer software (ACD/Name version 8.0).

"Proliferative disease(s)" includes malignant disease(s) such as cancer as well as non-malignant disease(s) such as inflammatory diseases, obstracutive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

Suitable values for any R group or any part or substitutent for such groups include:

for C_{1-4}alkyl:	methyl, ethyl, propyl, butyl, 2-methylpropyl and *tert*-butyl;
for C_{1-6}alkyl:	C_{1-4}alkyl, pentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl and hexyl;
for C_{3-6}cycloalkyl:	cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl;
for C_{3-6}cycloalkylC_{1-4}alkyl:	cyclopropylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl and cyclohexylmethyl;
for aryl:	phenyl and naphthyl;
for arylC_{1-4}alkyl:	benzyl, phenethyl, naphthylmethyl and naphthylethyl;
for carbocylyl:	aryl, cyclohexenyl and C_{3-6}cycloalkyl;
for halo:	fluoro, chloro, bromo and iodo;
for C_{1-4}alkoxy:	methoxy, ethoxy, propoxy and isopropoxy;
for C_{1-6}alkoxy:	C_{1-4}alkoxy, pentyloxy, 1-ethylpropoxy and hexyloxy;
for C_{1-5}alkanoyl:	acetyl, propanoyl and 2-methylpropanoyl;
for heteroaryl:	pyridyl, imidazolyl, quinolinyl, cinnolyl, pyrimidinyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, furanyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl and benzothienyl;
for heteroarylC_{1-4}alkyl:	pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, pyrazolylethyl,

furanylmethyl, furanylethyl, thienylmethyl, theinylethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, pyrazinylmethyl, pyrazinylethyl, pyrimidinylmethyl, pyrimidinylethyl, pyrimidinylpropyl, pyrimidinylbutyl, imidazolylpropyl, imidazolylbutyl, quinolinylpropyl, 1,3,4-triazolylpropyl and oxazolylmethyl;

for heterocyclyl: heteroaryl, pyrrolidinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidinyl, morpholinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, indolinyl, dihydro-*2H*-pyranyl and tetrahydrofuranyl.

It should be noted that examples given for terms used in the description are not limiting.

Particular values of m, X, ^{1}Y and Y^2, XR^1, R^1, X-R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} and R^{12} are as follows. Such values may be used idividually or in combination where appropriate, in connection with any aspect of the invention, or part thereof, and with any of the definitions, claims or embodiments defined herein.

X

In one aspect of the invention X is a linker group selected from -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)-, -C(O)NR^4-, -S(O)$_2$NR^4- and -NR^{4}S(O)$_2$-.

In another aspect **X** is a linker group selected from -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7, -C(O)NR^4- and -NR^{4}C(O)-.

In a further aspect X is a linker group selected from -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^4-, and –NR^{4}C(O)-.

In a further aspect X is a linker group selected from -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7- and -S(O)$_2$CR^{6}R^7-.

In yet another aspect X is a linker group selected from -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7- and -S(O)$_2$CR^{6}R^7-.

In another aspect X is a linker group selected from -NR^{4}CH$_2$-, -OCH$_2$-, -SCH$_2$-, -S(O)CH$_2$-, -S(O)$_2$CH$_2$-, -C(O)NR^4-, and -NR^{4}C(O)-.

In another aspect X is a linker group selected from $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$ and $-S(O)_2CH_2-$.

In a further aspect X is a linker group selected from $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ and $-N(CH_3)C(O)-$.

In yet a further aspect X is a linker group selected from $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ and $-S(O)_2CH_2-$.

In another aspect X is $-SCH_2-$ or $-S(O)_2CH_2-$.

In another aspect X is $-S(O)_2CH_2-$.

In a further aspect X is a linker group selected from $-S(O)_2CR^6R^7-$ and $-C(O)NR^4-$.

^1Y and Y^2

In one aspect of the invention ^1Y is N and Y^2 is CR^8.

In another aspect ^1Y is N and Y^2 is CH.

In yet another aspect ^1Y is CR^8 and Y^2 is N.

In a further aspect ^1Y is CH or CF and Y^2 is N.

In yet a further aspect ^1Y is CH and Y^2 is N.

R^1

In one aspect of the invention R^1 is a group selected from C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-4}alkyl, arylC_{1-4}alkyl, cycloheteroalkyl, heteroaryl, cycloheteroalkylC_{1-4}alkyl, heteroarylC_{1-4}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$.

In another aspect, R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolidinylmethyl, pyrrolidinylethyl, pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, furanylethyl, thienylmethyl, thienylethyl, pyridinylmethyl, pyridinylethyl, pyrimidinylmethyl, pyrimidinylethyl, pyrazinylmethyl and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$.

In a further aspect, R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent

group selected from halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, -NHCONHC$_6$H$_5$, -NHCOCH$_3$, -CONH$_2$ and –CONHCH$_3$.

In a further aspect, R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, -CONH$_2$ and –CONHCH$_3$.

In yet another aspect R^1 is a group selected from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclohexyl, -CH$_2$CN, -CH$_2$C(O)NH$_2$, -CH$_2$CH$_2$NC(O)CH$_3$, phenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 2-chloro-6-fluorophenyl, 3-chloro-4-fluorophenyl, 4-bromo-2-fluorophenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-cyanophenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 4-(N-methylaminocarbonyl)phenyl, benzyl, 4-fluorobezyl, 2-chlorobenzyl, 2-chloro-6-fluorobenzyl, 4-methoxybenzyl, phenethyl, 3-trifluorophenethyl, furan-2ylmethyl, thien-2-ylmethyl, 2-pyrazin-2-ylethyl, pyidin-3-yl, 2-methylpyridin-3-yl, 2-aminocarbonylpyridin-3-yl, 2-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl and 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl.

In yet another aspect R^1 is a group selected from methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, isobutyl, phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl and 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl.

-X-R^1

In yet another aspect -XR^1 is a group selected from -CH$_2$SO$_2$-R^1 and -C(CH$_3$)$_2$SO$_2$-R^1 wherein R^1 is methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, isobutyl or phenyl.

In yet another aspect -XR^1 is -NHCO-R^1 wherein R^1 is 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl or 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl.

R^2

In one aspect of the invention R^2 is selected from aryl and heteroaryl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, azaindolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothienyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$.

In another aspect R^2 is selected from morpholinyl, piperidinyl, phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, azaindolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothienyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, phenoxy, pyrrolidinyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$.

In another aspect R^2 is selected from phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, azaindolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothienyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, phenoxy, pyrrolidinyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$.

In yet another aspect R^2 is 3-(hydroxymethyl)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, 4-(cyanomethyl)phenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-pyrrolidin-1ylphenyl, 3-(aminocarbonyl)phenyl, 4-(dimethylaminocarbonyl)phenyl, furan-3-yl, thien-3-yl, 5-(hydroxymethyl)thien-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyrimidin-5-yl, 2-methoxynaphth-6-yl, 5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraenyl, azaindolyl, indol-5-yl, 1-methylindol-5-yl, quinolin-6-yl, benzimidazolyl, benzofuran-2-yl, dibenzofuran-1-yl and benzothien-3-yl.

In yet a further aspect R^2 is pyridin-2-yl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 3-hydroxymethylphenyl, 4-hydroxymethylphenyl or indol-5-yl.

In another aspect R^2 is phenyl, pyrazol-3yl, pyrazol-4-yl, hydroxypiperidinyl, indol-5-yl, azaindolyl, 3-(pyrazol-4-yl)phenyl, 4-(pyrazol-4-yl)phenyl, 2-aminocarbonylindol-5-yl, 3-

aminocarbonylindol-5-yl morpholinyl, 2-(pyrazol-4-yl)thiazol-5yl, methylmorpholinyl or dimethylmorpholinyl.

In another aspect R^2 is (pyrazol-3yl)amino, hydroxypiperidinyl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, azaindolyl, benzimidazol-5-yl, 3-(pyrazol-4-yl)phenyl, 4-(pyrazol-4-yl)phenyl, 2-aminocarbonylindol-5-yl, 3-aminocarbonylindol-5-yl, 2-aminocarbonylindol-6-yl, 3-aminocarbonylindol-6-yl, morpholinyl, 2-(pyrazol-4-yl)thiazol-5yl or methylmorpholinyl.

In yet a further aspect R^2 is azaindolyl, indol-5-yl, benzimidazolyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 3-hydroxymethylphenyl or 4-hydroxymethylphenyl

In another aspect R^2 is pyridin-2-yl.

In a further aspect R^2 is 3-hydroxyphenyl or 4-hydroxyphenyl.

In yet another aspect R^2 is 3-hydroxymethylphenyl or 4-hydroxymethylphenyl.

In yet a further aspect R^2 is indol-5-yl.

In one aspect R^2 is morpholinyl.

In another aspect R^2 is morpholinyl, methylmorpholinyl or dimethylmorpholinyl.

R^3

In one aspect of the invention R^3 is methyl.

R^4

In one aspect of the invention R^4 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^4 is hydrogen.

R^5

In one aspect of the invention R^5 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^5 is hydrogen.

R^6

In one aspect of the invention R^6 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^6 is hydrogen.

R^7

In one aspect of the invention R^7 is hydrogen or methyl.

In another aspect R^7 is hydrogen.

In another aspect of the invention, when R^6 is methyl, R^7 is methyl.

R^8

In one aspect of the invention R^8 is hydrogen or halo.

In another aspect R^8 is hydrogen or fluoro.

In a further aspect R^8 is hydrogen.

R^9

In one aspect of the invention R^9 is hydrogen or C_{1-4}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-4}alkoxy, amino, C_{1-4}alkylamino and bis(C_{1-4}alkyl)amino.

In another aspect R^9 is hydrogen or C_{1-4}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 halo substituents.

In a further aspect R^9 is hydrogen, methyl or trifluoromethyl.

R^{10}

In one aspect of the invention R^{10} is hydrogen.

R^{11}

In one aspect of the invention R^{11} is hydrogen or a group selected from C_{1-4}alkyl, aryl and cycloheteroalkyl which group is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups selected from halo, hydroxy and cyano.

In another aspect R^{11} is hydrogen, methyl optionally substituted with hydroxy or cyano, phenyl or pyrrolidinyl.

In another aspect R^{11} is hydrogen or methyl.

R^{12}

In one aspect of the invention R^{12} is hydrogen or methyl.

In a particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

X is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^1Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$;

$\mathbf{R^2}$ is selected from aryl and heteroaryl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$;

$\mathbf{R^3}$ is methyl;

$\mathbf{R^4}$ and $\mathbf{R^5}$ are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^7}$ are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^8}$ is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{10}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

$\mathbf{R^{11}}$ and $\mathbf{R^{12}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

$\mathbf{R^{13}}$ and $\mathbf{R^{14}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino.

In another particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

$\mathbf{X}$ is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7$, $-C(O)NR^4-$ and $-NR^4C(O)-$;

$^1\mathbf{Y}$ is CR^8 and $\mathbf{Y^2}$ is N;

$\mathbf{R^1}$ is a group selected from C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-4}alkyl, arylC_{1-4}alkyl, cycloheteroalkyl, heteroaryl, cycloheteroalkylC_{1-4}alkyl, heteroarylC_{1-4}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$.

R^2 is selected from aryl and heteroaryl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 is methyl;

R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^6 and R^7 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{11} and R^{12} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{13} and R^{14} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino.

In a further particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

X is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, and $-NR^4C(O)-$;

^1Y is CH or CF and Y^2 is N;

R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCONHC_6H_5$, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$;

$\mathbf{R^2}$ is selected from morpholinyl, piperidinyl, phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, azaindolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothienyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, phenoxy, pyrrolidinyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$;

$\mathbf{R^3}$ is methyl;

$\mathbf{R^4}$ is hydrogen or methyl;

$\mathbf{R^6}$ is hydrogen or methyl;

$\mathbf{R^7}$ is hydrogen or methyl.

In another particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

X is a linker group selected from $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7$, $-C(O)NR^4-$ and $-NR^4C(O)-$;

$\mathbf{^1Y}$ is CR^8 and $\mathbf{Y^2}$ is N;

$\mathbf{R^1}$ is a group selected from C_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, aryl, C_{3-6}cycloalkylC_{1-4}alkyl, arylC_{1-4}alkyl, cycloheteroalkyl, heteroaryl, cycloheteroalkylC_{1-4}alkyl, heteroarylC_{1-4}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ and $-NR^9COR^{10}$.

$\mathbf{R^2}$ is selected from aryl and heteroaryl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ and $-NR^{11}R^{12}$;

$\mathbf{R^3}$ is methyl;

$\mathbf{R^4}$ and $\mathbf{R^5}$ are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^7}$ are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^8}$ is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{10}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{11} and R^{12} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino;

R^{13} and R^{14} are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino and bis(C_{1-6}alkyl)amino.

In a further particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$ and $-NR^4C(O)-$;

^{1}**Y** is CH or CF and Y^2 is N;

R^1 is a group selected from methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, pyridinyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, and pyrazinylethyl, which group is optionally substituted by 1 or 2 substituent group selected from halo, cyano, methyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $-NHCONHC_6H_5$, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ and $-CONHCH_3$;

R^2 is selected from morpholinyl, piperidinyl, phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, azaindolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothienyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, phenoxy, pyrrolidinyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$;

R^3 is methyl;

R^4 is hydrogen or methyl;

R^6 is hydrogen or methyl;

R^7 is hydrogen or methyl.

In a further particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

X is a linker group selected from $-S(O)_2CR^6R^7-$ and $-C(O)NR^4-$;

^{1}**Y** is CH and **Y**^{2} is N;

R^1 is a group selected from methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, isobutyl, phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl and 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl;

R^2 is is (pyrazol-3yl)amino, hydroxypiperidinyl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, azaindolyl, benzimidazol-5-yl, 3-(pyrazol-4-yl)phenyl, 4-(pyrazol-4-yl)phenyl, 2-aminocarbonylindol-5-yl, 3-aminocarbonylindol-5-yl, 2-aminocarbonylindol-6-yl, 3-aminocarbonylindol-6-yl, morpholinyl, 2-(pyrazol-4-yl)thiazol-5yl or methylmorpholinyl;

R^3 is methyl;

R^4 is hydrogen or methyl;

R^6 is hydrogen or methyl;

R^7 is hydrogen or methyl.

In a further particular class of compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

^{1}**Y** is CH and **Y**^{2} is N;

R^1 is a group selected from methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, isobutyl, phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl and 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl;

R^2 is is (pyrazol-3yl)amino, hydroxypiperidinyl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, azaindolyl, benzimidazol-5-yl, 3-(pyrazol-4-yl)phenyl, 4-(pyrazol-4-yl)phenyl, 2-aminocarbonylindol-5-yl, 3-aminocarbonylindol-5-yl, 2-aminocarbonylindol-6-yl, 3-aminocarbonylindol-6-yl, morpholinyl, 2-(pyrazol-4-yl)thiazol-5yl or methylmorpholinyl;

R^3 is methyl;

R^4 is hydrogen or methyl;

R^6 is hydrogen or methyl;

R^7 is hydrogen or methyl; and

-XR^1 is a group selected from $-CH_2SO_2-R^1$ and $-C(CH_3)_2SO_2-R^1$ wherein R^1 is methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, isobutyl or phenyl; or

-XR^1 is $-NHCO-R^1$ wherein R^1 is 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-

methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl or 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl.

Another aspect of the invention provides a compound, or a combination of compounds, selected from any of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the invention provides a compound, or a combination of compounds, selected from any of

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-methoxy-benzamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-3-methoxy-benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-3-methoxy-benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-6-methoxy-pyridine-3-carboxamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-2-methoxy-pyridine-4-carboxamide,

6-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]pyridine-3-carboxamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-2-methoxy-benzamide,

2-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]pyridine-4-carboxamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-3-fluoro-4-methoxy-benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-2-methoxy-pyridine-4-carboxamide,

6-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]pyridine-3-carboxamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-2-methoxy-benzamide,

2-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]pyridine-4-carboxamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-3-fluoro-4-methoxy-benzamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-(phenylcarbamoylamino)benzamide,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-(phenylcarbamoylamino)benzamide,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-benzamide,
2-[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine,
1-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-3-ol,
4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine,
3-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene,
5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,
5-[4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,
5-[4-(Butan-2-ylsulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,
5-[4-(butan-2-ylsulfinylmethyl)-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,
5-[4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(propan-2-ylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,
5-[4-(ethylsulfonylmethyl)-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,
4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-N-(1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amine,
4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]pyrimidine,
4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[3- (1H-pyrazol-4-yl)phenyl]pyrimidine,
5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide,
4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]pyrimidine,
6-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,
6-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide,

5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide,

6-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide,

5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-benzoimidazole,

3-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene,

5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

6-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

4-[4-(Benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

5-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

3-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene,

6-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

and

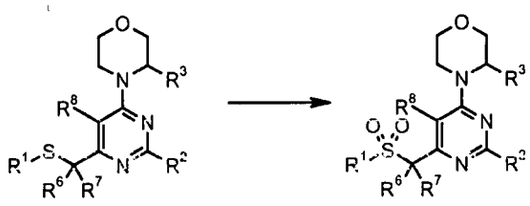
5-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-benzoimidazole,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In certain aspects of the invention such as a compound of formula (I) for use as a medicament for the treatment of proliferative disease; or the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

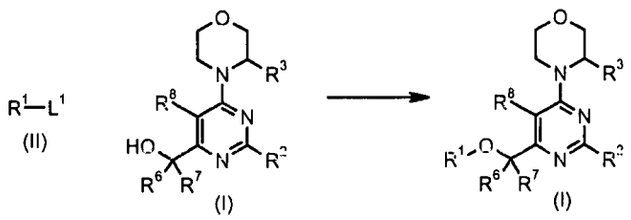
The invention also provides processes for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A compound of formula (I), wherein X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, may be prepared by oxidising a compound of the formula (I), wherein X = SCR^6R^7-, for example by using Oxone© at room temperature in a mixed solvent system of water and ethanol



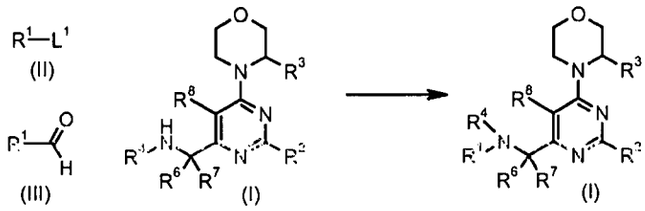
(I) (I)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = R^1OCR^6R^7$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (I), wherein $R^1X = HOCR^6R^7$-, with a compound of formula (II), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



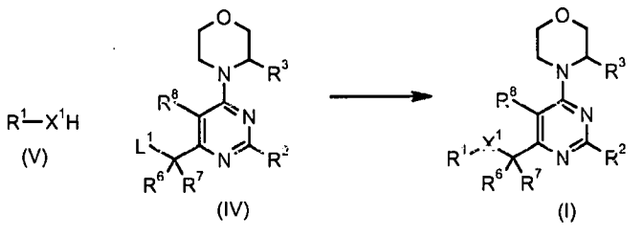
(II) (I) (I)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (I), wherein $R^1X = HR^4NCR^6R^7$-, with a compound of formula (II), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide; or by the reaction of a compound of formula (I), wherein $R^1X = HR^4NCR^6R^7$-, with a compound of formula (III) in the presence of a suitable reducing agent such as $NaCNBH_3$.

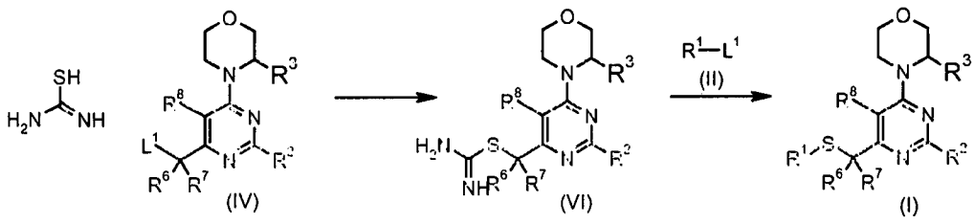


(II) (III) (I) (I)

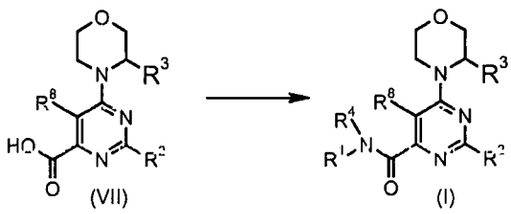
A compound of formula (I), wherein $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7$-, -SCR^6R^7-, -OCR^6R^7-, -$R^4NCR^6R^7$-, -$S(O)CR^6R^7$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (IV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with a compound of formula (V) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



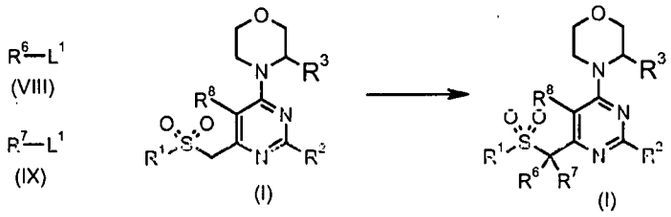
A compound of formula (I), wherein X = -SCR^6R^7-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (IV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with thiourea in a suitable solvent such as ethanol to generate a compound of formula (VI) which is then subsequently reacted with a compound of formula (II) in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide and a solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



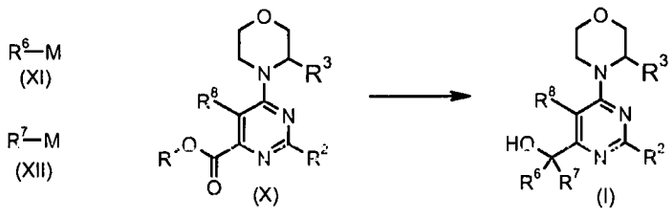
A compound of formula (I), wherein X = -$R^4NC(O)$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (VII) with an amine of formula R^1R^4NH following the suitable activation of the carboxylic acid by methods known in the literature such as the use of a coupling agent such as HATU or the conversion to an acyl chloride.



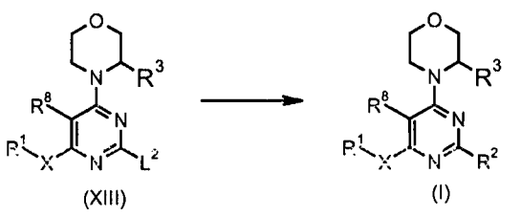
A compound of formula (I), wherein X = -$S(O)_2CR^6R^7$-, may be prepared by the sequential reaction of a compound of formula (I), wherein X = -$S(O)_2CH_2$-, with a compound of formula (VIII) followed by reaction with a compound of formula (IX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), in the presence of a suitable base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



A compound of formula (I), wherein $R^1X = HOCR^6R^7$-, may be prepared by the reaction of a compound of formula (X), with suitable organometallic reagents of fomula (XI) and formula (XII) such as the grignard reagent in a suitable solvent. Where R^6 and R^7 are different then it may be possible to use techniques known in the literature such the conversion of a compound of formula (X) to the Weinreb amide and reaction with an organometallic reagent of formula (XI) and then reaction with an organometallic reagent of formula (XII) in a subsequent step.

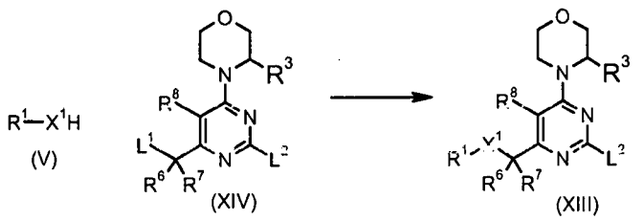


A compound of formula (I) may be prepared from a compound of formula (XIII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (I) may be prepared from a compound of formula (XIII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.

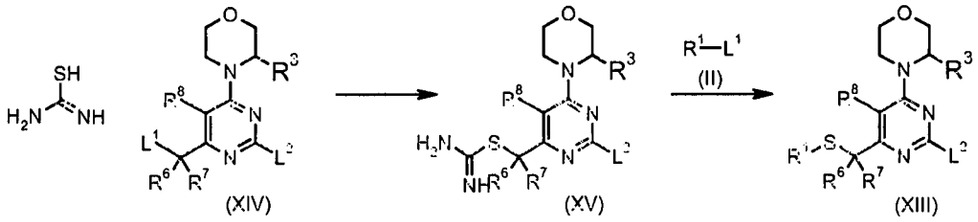


It will be appreciated that a compound of formula (XIII) may be transformed into another compound of formula (XIII) by techniques such as oxidation, alkylation, reductive amination etc., either listed above or otherwise known in the literature.

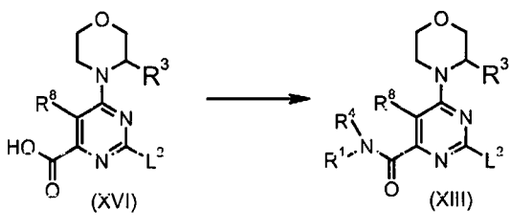
A compound of formula (XIII), wherein X^1 = $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-R^4NCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with a compound of formula (V) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



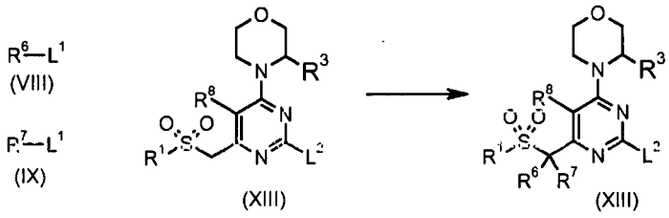
A compound of formula (XIII), wherein X = $-SCR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with thiourea in a suitable solvent such as ethanol to generate a compound of formula (XV) which is then subsequently reacted with a compound of formula (II) in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide and a solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



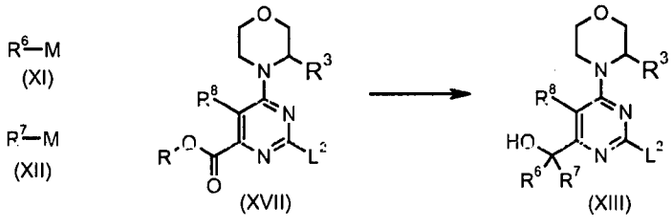
A compound of formula (XIII), wherein X = $-R^4NC(O)-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XVI) with an amine of formula R^1R^4NH following the suitable activation of the carboxylic acid by methods known in the literature such as the use of a coupling agent such as HATU or the conversion to an acyl chloride.



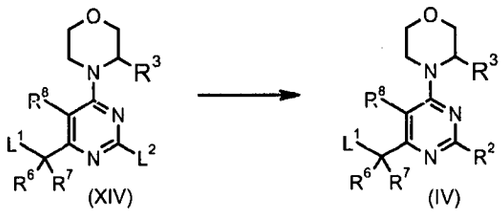
A compound of formula (XIII), wherein X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, may be prepared by the sequential reaction of a compound of formula (XIII), wherein X = $-S(O)_2CH_2-$, with a compound of formula (VIII) followed by reaction with a compound of formula (IX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), in the presence of a suitable base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide.



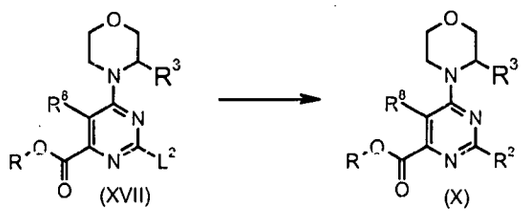
A compound of formula (XIII), wherein $R^1X = HOCR^6R^7-$, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XVII), with suitable organometallic reagents of fomula (XI) and formula (XII) such as the grignard reagent in a suitable solvent. Where R^6 and R^7 are different then it may be possible to use techniques known in the literature such the conversion of a compound of formula (XVII) to the Weinreb amide and reaction with an organometallic reagent of formula (XI) and then reaction with an organometallic reagent of formula (XII) in a subsequent step .



A compound of formula (IV) may be prepared from a compound of formula (XIV), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) and L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (IV) may be prepared from a compound of formula (XIV), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



A compound of formula (X) may be prepared from a compound of formula (XVII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) and R is a hydrogen or C_{1-4} alkyl group, with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (X) may be prepared from a compound of formula (XVII), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



A compound of formula (XVIII) may be prepared from a compound of formula (XIX), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (XVIII) may be prepared from a compound of formula (XIX), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



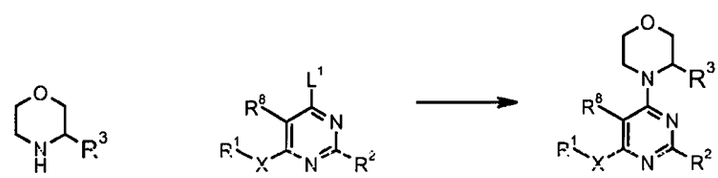
(XIX) (XVIII)

A compound of formula (XX) may be prepared from a compound of formula (XXI), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^2B(OH)_2$ or the boronic ester $R^2B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane. Alternatively where R^2 connects to the pyrimidine ring through a nitrogen, oxygen or sulphur atom a compound of formula (XX) may be prepared from a compound of formula (XXI), wherein L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), by reaction with the required amine, alcohol or thiol in the presence of a suitable base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



(XXI) (XX)

A compound of formula (I), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.

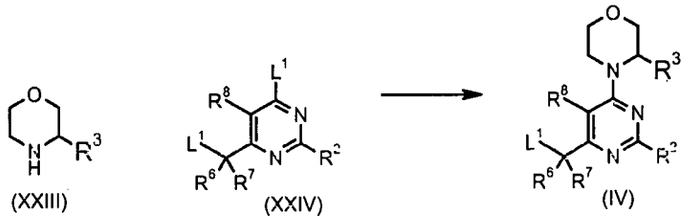


(XXIII) (XXII) (I)

It will be appreciated that a compound of formula (XXII) may be transformed into another compound of formula (XXII) by techniques such as oxidation, alkylation, reductive amination etc., either listed above or otherwise known in the literature.

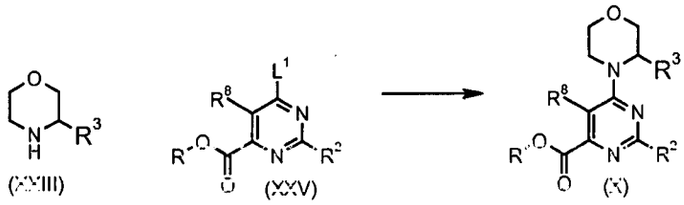
A compound of formula (IV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXIV) with a compound of

formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



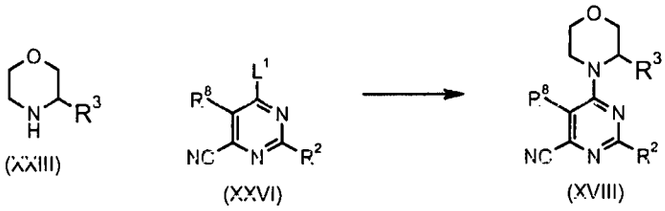
(XXIII) (XXIV) (IV)

A compound of formula (X), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and R is a hydrogen or a C_{1-4} alkyl group, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXV) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



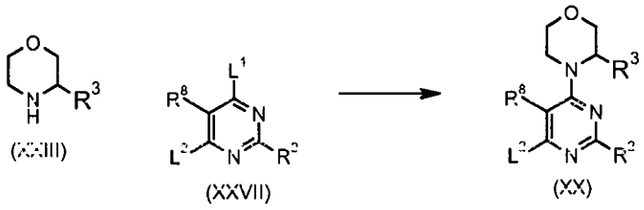
(XXIII) (XXV) (X)

A compound of formula (XVIII), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXVI) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



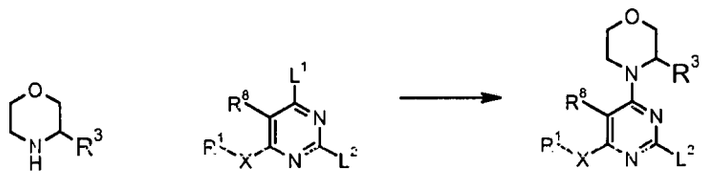
(XXIII) (XXVI) (XVIII)

A compound of formula (XX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXVII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



(XXIII) (XXVII) (XX)

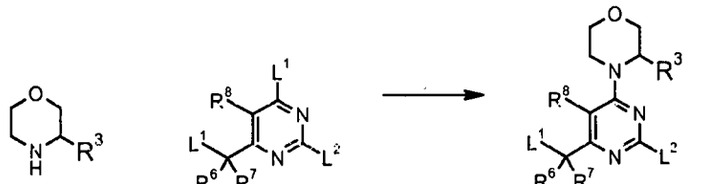
A compound of formula (XIII), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXVIII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



(XXIII) (XXVIII) (XIII)

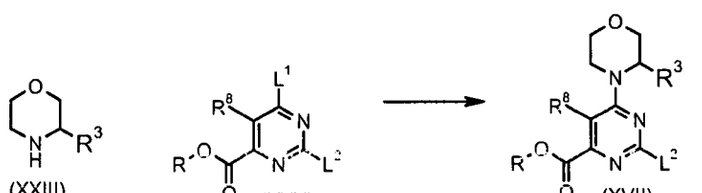
It will be appreciated that a compound of formula (XIII) may be transformed into another compound of formula (XIII) by techniques such as oxidation, alkylation, reductive amination etc., either listed above or otherwise known in the literature.

A compound of formula (XIV), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXIX) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



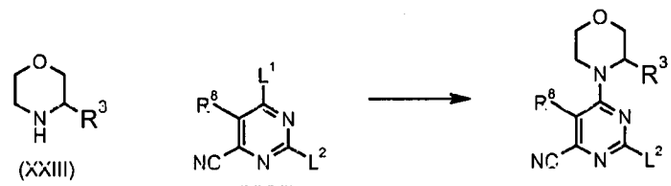
(XXIII) (XXIX) (XIV)

A compound of formula (XVII), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.) and R is a hydrogen or a C_{1-4} alkyl group, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXX) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



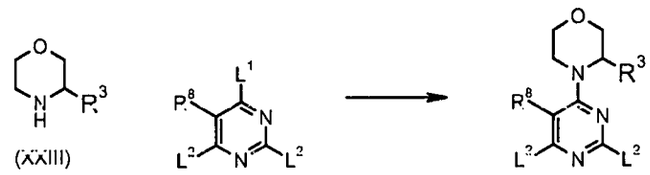
(XXIII) (XXX) (XVII)

A compound of formula (XIX), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXXI) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



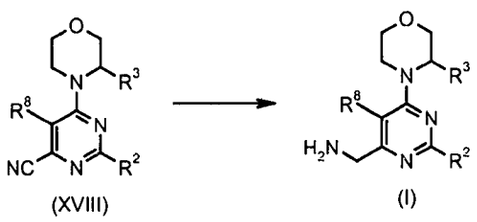
(XXIII) (XXXI) (XIX)

A compound of formula (XXI), wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and L^2 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl, -SMe, $-S(O)_2Me$ etc.), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XXXII) with a compound of formula (XXIII) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide.



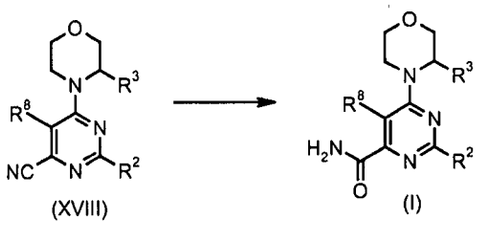
(XXIII) (XXXII) (XXI)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = H_2NCH_2$-, may be prepared from a compound of formula (XVIII) by a reduction such as hydrogenation with hydrogen gas and a suitable catalyst such as Palladium on carbon in a suitable solvent such as ethanol.



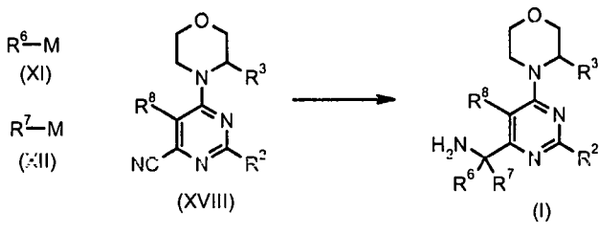
(XVIII) (I)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = H_2NC(O)$-, may be prepared from a compound of formula (XVIII) by hydrolysis with, for example, sodium hydroxide in a suitable solvent such as a water ethanol mix.



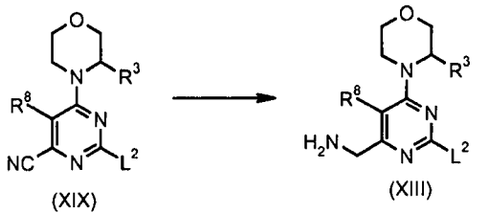
(XVIII) (I)

A compound of formula (I), wherein $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, may be prepared from a compound of formula (XVIII) by reaction with organometallic reagents (XI) and (XII).



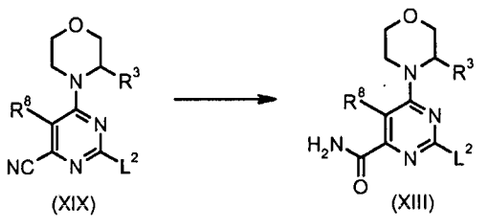
(XVIII) (I)

A compound of formula (XIII), wherein $R^1X = H_2NCH_2$-, may be prepared from a compound of formula (XIX) by a reduction such as hydrogenation with hydrogen gas and a suitable catalyst such as Palladium on carbon in a suitable solvent such as ethanol.



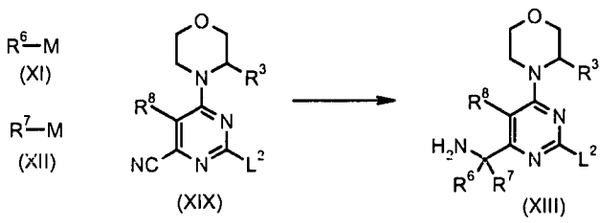
(XIX) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein $R^1X = H_2NC(O)$-, may be prepared from a compound of formula (XIX) by hydrolysis with, for example, sodium hydroxide in a suitable solvent such as a water ethanol mix.



(XIX) (XIII)

A compound of formula (XIII), wherein $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, may be prepared from a compound of formula (XIX) by reaction with organometallic reagents (XI) and (XII).



(XIX) (XIII)

It will be appreciated that the R^2 group may be introduced and subsequently converted to another group of the formula R^2 at a subsequent stage in the synthesis using methods known in the literature.

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

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

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *tert*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl

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

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

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

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

Many of the intermediates defined herein are novel and these are provided as a further feature of the invention.

Biological Assays

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

(a)(i) *In Vitro* mTOR Kinase 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 mTOR.

A C-terminal truncation of mTOR encompassing amino acid residues 1362 to 2549 of mTOR (EMBL Accession No. L34075) was stably expressed as a FLAG-tagged fusion in HEK293 cells as described by Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. The HEK293 FLAG-tagged mTOR (1362-2549) stable cell line was routinely maintained at 37°C with 5% CO_2 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), 1% L-glutamine (Gibco, Catalogue No. 25030-024) and 2 mg/ml Geneticin (G418 sulfate; Invitrogen Limited, UK Catalogue No. 10131-027). Following expression in the mammalian HEK293 cell line, expressed protein was purified using the FLAG epitope tag using standard purification 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 µl) of each compound dilution were placed into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one). A 30 µl mixture of recombinant purified mTOR enzyme, 1 µM biotinylated peptide substrate (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM), EGTA (0.1 mM), bovine serum albumin (0.5 mg/mL), DTT (1.25 mM) and manganese chloride (10 mM)] was agitated at room temperature for 90 minutes.

Control wells that produced a maximum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 5% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a minimum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding

EDTA (83 mM) instead of test compound. These assay solutions were incubated for 2 hours at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10 µl of a mixture of EDTA (50 mM), bovine serum albumin (BSA; 0.5 mg/mL) and Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM) containing p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody (Cell Signalling Technology, Catalogue No. 9206B) and AlphaScreen Streptavidin donor and Protein A acceptor beads (200 ng; Perkin Elmer, Catalogue No. 6760002B and 6760137R respectively) were added and the assay plates were left for about 20 hours at room temperature in the dark. The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard Envision instrument.

Phosphorylated biotinylated peptide is formed *in situ* as a result of mTOR mediated phosphorylation. The phosphorylated biotinylated peptide that is associated with AlphaScreen Streptavidin donor beads forms a complex with the p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody that is associated with Alphascreen Protein A acceptor beads. Upon laser light excitation at 680 nm, the donor bead : acceptor bead complex produces a signal that can be measured. Accordingly, the presence of mTOR kinase activity results in an assay signal. In the presence of an mTOR kinase inhibitor, signal strength is reduced.

mTOR enzyme inhibition for a given test compound was expressed as an IC_{50} value.

(a)(ii) *In Vitro* mTOR Kinase Assay (Echo)

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 mTOR.

A C-terminal truncation of mTOR encompassing amino acid residues 1362 to 2549 of mTOR (EMBL Accession No. L34075) was stably expressed as a FLAG-tagged fusion in HEK293 cells as described by Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. The HEK293 FLAG-tagged mTOR (1362-2549) stable cell line was routinely maintained at 37°C with 5% CO_2 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), 1% L-glutamine (Gibco, Catalogue No. 25030-024) and 2 mg/ml Geneticin (G418 sulfate; Invitrogen Limited, UK Catalogue No. 10131-027). Following expression in

the mammalian HEK293 cell line, expressed protein was purified using the FLAG epitope tag using standard purification techniques.

Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and diluted in into waterDMSO as required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (120nl2 µl) of each compound dilution were acoustically dispensedplaced using a Labcyte Echo 550 into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one). A 1230 µl mixture of recombinant purified mTOR enzyme, 1 µM biotinylated peptide substrate (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM), EGTA (0.1 mM), bovine serum albumin (0.5 mg/mL), DTT (1.25 mM) and manganese chloride (10 mM)] was incubated at room temperature for 12090 minutes.

Control wells that produced a maximum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 1005% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a minimum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding LY294002EDTA (100uM83 mM) compound. These assay solutions were incubated for 2 hours at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 510 µl of a mixture of EDTA (50 mM), bovine serum albumin (BSA; 0.5 mg/mL) and Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM) containing p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody (Cell Signalling Technology, Catalogue No. 9206B) and AlphaScreen Streptavidin donor and Protein A acceptor beads (200 ng; Perkin Elmer, Catalogue No. 6760002B and 6760137R respectively) were added and the assay plates were left overnight at room temperature in the dark. The resultant signals arising from laser light excitation at 680 nm were read using a Packard Envision instrument.

Phosphorylated biotinylated peptide is formed *in situ* as a result of mTOR mediated phosphorylation. The phosphorylated biotinylated peptide that is associated with AlphaScreen Streptavidin donor beads forms a complex with the p70 S6 Kinase (T389) 1A5 Monoclonal Antibody that is associated with Alphascreen Protein A acceptor beads. Upon laser light excitation at 680 nm, the donor bead : acceptor bead complex produces a signal that can be measured. Accordingly, the presence of mTOR kinase activity results in an assay signal. In the presence of an mTOR kinase inhibitor, signal strength is reduced. mTOR enzyme inhibition for a given test compound was expressed as an IC_{50} value.

(b)(i) *In Vitro* PI3K 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 p110α, p110β and p110δ Type Ia human PI3K p110 isoforms (EMBL Accession Nos. HSU79143, S67334, Y10055 for p110α, p110β and p110δ 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 p110γ isoform corresponding to amino acid residues 144-1102 (EMBL Accession No. X8336A) and the full length human p85α 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 p85α 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 general receptor for phosphoinositides (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 µl) 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 µM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, Catalogue No.

901), adenosine triphosphate (ATP; 4 μM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM, 10 μl), 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS; 0.04%), dithiothreitol (DTT; 2 mM) and magnesium chloride (10 mM)] was agitated at room temperature for 20 minutes.

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 μM; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK, Catalogue No. 681675) instead of test compound. These assay solutions were also agitated for 20 minutes at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10 μl 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 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 room 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 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 Streptavidn acceptor beads. The enymatically-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. Accordingly, PI3K enzme 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 IC_{50} value.

(b)(ii) *In Vitro* PI3K Enzyme Assay (Echo)

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 p110α, p110β and p110δ Type Ia human PI3K p110 isoforms (EMBL Accession Nos. HSU79143, S67334, Y10055 for p110α, p110β and p110δ 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 p110γ isoform corresponding to amino acid residues 144-1102 (EMBL Accession No. X8336A) and the full length human p85α 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 p85α 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 general receptor for phosphoinositides (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 in DMSO to wateras required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (120nl2 µl) of each compound dilution were acoustically dispensed using a Labcyte Echo 550 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 µM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, Catalogue No. 901), adenosine triphosphate (ATP; 4 µM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.6 buffer (40 mM, 10 µl), 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS; 0.04%), dithiothreitol

(DTT; 2 mM) and magnesium chloride (10 mM)] was agitatedincubated at room temperature for 20 minutes.

Control wells that produced a minimum signal corresponding to maximum enzyme activity were created by using 1005% DMSO instead of test compound. Control wells that produced a maximum signal corresponding to fully inhibited enzyme were created by adding Wwortmannin (6 μM; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, UK, Catalogue No. 681675) instead of test compound. These assay solutions were also incubatedagitated for 20 minutes at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10 10μl 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 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 overnight

20 hours at room 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 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 Streptavidn acceptor beads. The enymatically-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. Accordingly, PI3K enzme 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 IC_{50} value.

(c) *In Vitro* phospho-Ser473 Akt assay

This assay determines the ability of test compounds to inhibit phosphorylation of Serine 473 in Akt as assessed using Acumen Explorer technology (Acumen Bioscience 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% CO_2 up to a confluency of 70–90% in DMEM containing 10% heat-inactivated FCS and 1% L-glutamine.

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 $1.7x10^5$ 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% CO_2 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% CO_2. 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 reponse 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 room 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 room 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 room 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 room 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 room 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 IC_{50} value.

(d) *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) herein.

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% CO_2 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% CO_2. 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% CO_2. 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 room 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 room

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 room temperature, the wells were washed again with PBS.

BrdU incorporation was detected by incubation for 1 hour at room 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 room temperature with PBS (50 µl) and 0.05% Tween-20 buffer 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.

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 IC_{50} value.

Although the pharmacological properties of the compounds of formula (I) vary with structural change as expected, in general, it is believed that activity possessed by compounds of formula (I) may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a) to (d) :-

Test (a)(i):- IC_{50} versus mTOR kinase at less than 10 µM, in particular 0.001 - 0.5 µM for many compounds; for example 35 the IC50 was measured on two occasions, the values were 0.566 and 0.404 uM.

Test (b)(i):- IC_{50} versus p110γ Type Ib human PI3K at less than 10 µM, in particular 0.001 - 0.5 µM for many compounds; and IC_{50} versus p110α Type Ia human PI3K at less than 10 µM, in particular 0.001 - 0.5 µM for many compounds;
for example 35 the IC50 was measured on two occasions, the values were 37 and >127 µM.

Test (c):- IC_{50} versus Serine 473 in Akt at less than 10 µM, in particular 0.1 - 20 µM for many compounds); for example 35 the IC50 was measured on one occasions, the value was 3.357µM.

Test (d):- IC_{50} at less than 20 µM.

The following examples were tested in enzyme assay Test (a)(i):

Ex No.	Test (a)(i) IC_{50} (μM)	Ex No.	Test (a)(i) IC_{50} (μM)	Ex No.	Test (a)(i) IC_{50} (μM)
1	4.65	17	9.39	33	0.154
2	0.236	18	1.12	34	0.573
3	0.234	19	0.181	35	0.478
4	0.442	20	1.65	36	1.64
5	0.364	21	2.3	37	0.336
6	2.68	22	1.7	38	5.35
7	2.84	23	0.0377	39	0.192
8	1.78	24	0.303	40	0.588
9	0.894	25	0.385	41	0.117
10	26.4	26	1.38	42	0.335
11	3.58	27	1.17	43	0.88
12	4	28	0.626	44	0.366
13	1.58	29	0.351	45	0.119
14	0.886	30	0.897	46	0.932
15	9.55	31	0.99	47	0.512
16	2.47	32	0.437	48	0.108

In some cases, these values may represent the average of two or more measurements.

By way of comparison, the corresponding unsubstituted morpholine compound (R3 is hydrogen) has the following data: Test (a) 2.007and 0.650 μM; Test (b) 131.992, 11.134, 79.939, 31.705, and 32.644 μM; Test (c) 16.170 μM.

The compounds of the present invention are advantageous in that they possess pharmacological activity. In particular, the compounds of the present invention modulate (in particular, inhibit) mTOR kinase and/or phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) enzymes, such as the Class Ia PI3K enzymes (e.g. PI3Kalpha, PI3Kbeta and PI3Kdelta) and the Class Ib PI3K enzyme (PI3Kgamma). More particularly compounds of the present invention modulate (in particular, inhibit) mTOR kinase. More particularly compounds of the present invention modulate (in particular, inhibit) one or more PI3K enzyme. The inhibitory properties of compounds of formula (I) may be demonstrated using the test procedures set out herein and in

the experimental section. Accordingly, the compounds of formula (I) may be used in the treatment (therapeutic or prophylactic) of conditions/diseases in human and non-human animals which are mediated by mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme(s), and in particular by mTOR kinase.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

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 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 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 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.

In using a compound of 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 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. Typically, unit dosage forms will contain about 10 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

As stated herein, it is known that mTOR kinase and the PI3K enzymes have roles in tumourigenesis as well as numerous other diseases. We have found that the compounds of formula (I) possess potent anti-tumour activity which it is believed is obtained by way of inhibition of mTOR kinase and/or one or more of the PI3K enzymes.

Accordingly, the compounds of the present invention are of value as anti-tumour agents. Particularly, the compounds of the present invention are of value as anti-proliferative, apoptotic and/or anti-invasive agents in the containment and/or treatment of solid and/or liquid 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 mTOR and/or one or more of the PI3K enzymes such as the Class Ia PI3K enzymes and the Class Ib PI3K enzyme. Further, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours which are mediated alone or in part by mTOR and/or one or more of the PI3K enzymes such as the Class Ia PI3K enzymes and the Class Ib PI3K enzyme. The compounds may thus be used to produce an mTOR enzyme inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Certain compounds may be used to produce an PI3K enzyme inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.

As stated herein, inhibitors of mTOR kinase and/or one or more PI3K enzymes should be of therapeutic value for the treatment of proliferative disease such as cancer and in particular solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies and in particular 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 acute lymphoctic leukaemia (ALL) and chronic myelogenous leukaemia (CML)], multiple myeloma and lymphomas.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the production of an apoptotic effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in a warm-blooded animal such as man as an anti-invasive agent in the containment and/or treatment of proliferative disease such as cancer.

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 aspect of the invention, there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for the production of an apoptotic 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the production of an apoptotic effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 proliferative disease such as cancer.

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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of proliferative disease such as cancer 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 proliferative disease such as cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of mTOR kinase and/or one or more 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of mTOR kinase and/or one or more 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 a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of mTOR kinase and/or one or more 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 which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in providing a mTOR kinase inhibitory effect and/or 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 of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in providing a mTOR kinase inhibitory effect and/or 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 providing a mTOR kinase inhibitory effect and/or 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 compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the treatment of cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein for use in the treatment of solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein in the manufacture of a medicament for use in the treatment of of solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 the invention there is provided the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein 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 the invention there is provided a method for treating cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature of the invention there is provided a method for treating solid tumours such as carcinoma and sarcomas and the leukaemias and lymphoid malignancies in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

According to a further feature 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

As stated herein, the *in vivo* effects of a compound of 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 formula (I).

The invention further relates to combination therapies wherein a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula (I) is administered concurrently or sequentially or as a combined preparation with another treatment of use in the control of oncology disease.

In particular, the treatment defined herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compounds of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Accordingly, the compounds of the invention can also be used in combination with existing therapeutic agents for the treatment of cancer.

Suitable agents to be used in combination include :-

(i) 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, hydroxyurea and gemcitabine); 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 paclitaxel and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecins);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), 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 5α-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 [Herceptin™] 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 and/or Akt kinases;

(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-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 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 agent;

(viii) gene therapy approaches, including approaches to replace aberrant genes 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) immunotherapeutic approaches, including *ex-vivo* and *in-vivo* approaches to 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.

The invention will now be further explained by reference to the following illustrative examples.

Unless stated otherwise, starting materials were commercially available. All solvents and commercial reagents were of laboratory grade and were used as received.

In the examples ^{1}H NMR spectra were recorded on a Bruker DPX 300 (300 MHz), Bruker DRX 400 (400 MHz) instrument or a Bruker DRX 500 (500 MHz) instrument. The central peaks of chloroform-d (δ_H 7.27 ppm), dimethylsulfoxide-d_6 (δ_H 2.50 ppm) or acetone-d_6 (δ_H 2.05 ppm) were used as internal references. The following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad.

Column chromatography was carried out using silica gel (0.04-0.063 mm, Merck). In general, a Kromasil KR-100-5-C18 reversed-phase column (250 x 20 mm, Akzo Nobel) was used for preparative HPLC with mixtures of acetonitrile and water [containing 0.1% trifluoroacetic acid (TFA)] used as the eluent at a flow rate of 10 mL/min.

The following methods were used for liquid chromatography (LC) / mass spectral (MS) analysis :-

HPLC: Agilent 1100 or Waters Alliance HT (2790 & 2795)

Mass Spectrometer: Waters ZQ ESCi

HPLC Column

The standard HPLC column used is the Phemonenex Gemini C18 5µm, 50 x 2 mm.

Acidic HPLC Methods

The mobile phases used are: Mobile phase A: Water

Mobile Phase B: Acetonitrile

Mobile Phase C: 1% Formic Acid in 50:50 Water:MeCN (v/v)

Each method is followed by a rapid equilibration using a 5 mL flow rate for 0.45 min.

Four generic HPLC methods are available:

5 Minute Monitor Acidic method

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

Early Acidic method for early eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

Mid Acidic method for middle eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

Late Acidic method for late eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

Basic HPLC methods

In some instances the standard acidic methods may be unsuitable for either the compound ionisation or the chromatography separation required. In such cases four comparable Basic HPLC methods are available.

The mobile phases used are: Mobile phase A: Water

Mobile Phase B: Acetonitrile

Mobile Phase D: 0.1% 880 Ammonia in acetonitrile

Each method is followed by a rapid equilibration using a 5 mL flow rate for 0.45 min.

Minute Monitor Basic method

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase D:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

Early Basic method for early eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase D:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

Mid Basic method for middle eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase D:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

Late Basic method for late eluting compounds

Time /min	Mobile Phase A:	Mobile Phase B:	Mobile Phase C:	Curve	Flow Rate /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

The following method was used for liquid chromatography (LC) / mass spectral (MS) analysis :- Instrument: Agilent 1100; Column: Waters 'Symmetry' 2.1 x 30 mm; Mass Spectral analysis using chemical ionisation (APCI); Flow rate: 0.7 mL/min; Absorption Wavelength: 254 nm; Solvent A: water + 0.1% TFA; Solvent B: acetonitrile + 0.1% TFA ; Solvent Gradient: 15-95% Solvent B for 2.7 minutes followed by 95% Solvent B for 0.3 minutes.

The following methods were used for LC analysis :-

Method A :- Instrument: Agilent 1100; Column: Kromasil C18 reversed-phase silica, 100 x 3 mm, 5µm particle size; Solvent A: 0.1% TFA/water, Solvent B: 0.08% TFA/acetonitrile; Flow Rate: 1 mL/min; Solvent Gradient: 10-100% Solvent B for 20 minutes followed by 100% Solvent B for 1 minute; Absorption Wavelengths: 220, 254 and 280 nm. In general, the retention time of the product was noted.

Method B :- Instrument: Agilent 1100; Column: Waters 'Xterra' C8 reversed-phase silica, 100 x 3 mm, 5µm particle size; Solvent A: 0.015M ammonia in water, Solvent B: acetonitrile; Flow Rate: 1 ml/min, Solvent Gradient: 10-100% Solvent B for 20 minutes followed by 100% Solvent B for 1 minute; Absorption Wavelength: 220, 254 and 280 nm. In general, the retention time of the product was noted.

The following abbreviations are used herein or within the following illustrative examples :-

HPLC High Performance Liquid Chromatography

HBTU *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate;

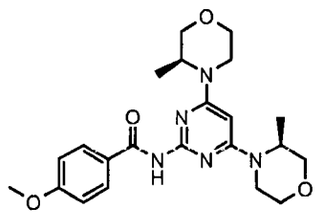
HATU *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate;

HOBT 1-hydroxybenzotriazole;

HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazole;
NMP	*N*-methylpyrrolidin-2-one;
DMSO	dimethylsulfoxide;
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide;
DMA	*N*,*N*-dimethylacetamide;
THF	tetrahydrofuran;
DME	1,2-dimethoxyethane;
DCCI	dicyclohexylcarbodiimide;
MeOH	methanol;
MeCN	acetonitrile;
DCM	dichloromethane;
DIPEA	*N*,*N*-diisopropylethylamine
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene;
RT	room temperature (approximately 17 to 25°C);
tR	retention time;
m/z	mass/charge ratio.

The chemical names were generated by software which used the Lexichem Toolkit (v. 1.40) from OpenEye Scientific Software (www.eyesopen.com) to generate IUPAC conforming names.

Example 1: *N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-methoxy-benzamide

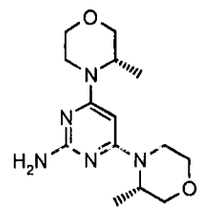


4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine (150 mg) was dissolved in pyridine (5 mL) and 4-methoxybenzoyl chloride (96 mg) added. The reaction was heated to 90°C for 1 hour. Further 4-methoxybenzoyl chloride (96 mg) was added and the reaction heated at 90°C for a further 3 hours. The reaction was allowed to cool, evaporated to dryness then dissolved in methanol. The material was passed down a SCX-2 column and eluted with 7N ammonia in

methanol. The fractions were concentrated *in vacuo* and chromatographed on silica, eluting with 2.5% methanol in DCM, to give the desired compound (107 mg) as a pale blue solid.
NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 - 1.15 (6H, m), 3.01 - 3.08 (2H, m), 3.40 (2H, q), 3.54 - 3.57 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.87 - 3.91 (2H, m), 3.93 (1H, s), 3.96 (1H, s), 4.35 (2H, t), 5.57 (1H, s), 6.98 - 7.02 (2H, m), 7.86 - 7.88 (2H, m), 9.79 (1H, s)
Mass Spectrum; M+H$^+$ 428.

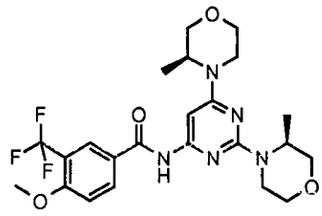
The preparation of 4,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine is described below.

4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine



2-Amino-4,6-dichloropyrimidine (3.28 g) and (3*S*)-3-methylmorpholine (4.44 g) were dissolved in NMP (15 mL) under nitrogen. Calcium carbonate powder (4.4 g) was added and the stirred mixture heated to 200°C for 2.5 hours. The mixture was allowed to cool and partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate. Solid residue was removed by filtration and the phases separated. The aqueous phase was washed with ethyl acetate and then the organics combined, washed with 10% aqueous brine (1 x 50 mL), 50% brine (1 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica, eluting with 0 – 2% isopropanol in DCM (with a few drops of triethylamine added), to give the desired compound as a colourless oil (2.76 g).
NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 – 1.28 (6H, d), 3.12 – 3.19 (2H, m), 3.51 – 3.57 (2H, m), 3.67 – 3.75 (4H, m), 3.81 – 3.85 (2H, m), 3.92 – 3.96 (2H, m), 4.26 (2H, q), 4.46 (2H, br.s), 5.03 (1H, s)
Mass Spectrum; M+H$^+$ 295

Example 2: *N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzamide

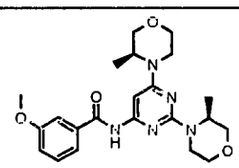
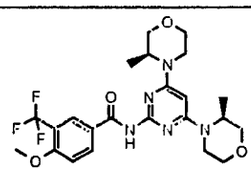


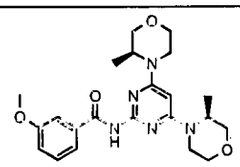
2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine)(120 mg) was dissolved in pyridine (5 mL) and 4-methoxy-3-(trifluromethyl)benzoyl chloride (196 mg) added. The reaction was heated at 90°C for 2 hours then the reaction allowed to cool and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol, passed down a SCX-2 column and the desired material eluted with 7N ammonia in methanol. The fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by prep-HPLC (basic) to give the desired compound (97 mg) as a white solid.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d$_6$) δ 1.18 - 1.20 (6H, m), 3.07 - 3.10 (1H, m), 3.11 - 3.14 (1H, m), 3.40 (1H, d), 3.43 (1H, d), 3.55 - 3.61 (1H, m), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.68 - 3.74 (2H, m), 3.87 - 3.95 (2H, m), 3.94 (1H, d), 3.99 (3H, s), 4.21 - 4.22 (1H, m), 4.25 - 4.28 (1H, m), 4.62 - 4.64 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.39 (1H, d), 8.24 (2H, d), 10.28 (1H, s)

Mass Spectrum; M+H$^+$ 496.

The following compounds were made in an analogous fashion from 4,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine or 2,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine and the appropriate acid chloride.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+
3		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-3-methoxy-benzamide	428
4		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzamide	496

Example	Structure	NAME	LCMS MH+
5		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-3-methoxy-benzamide	428

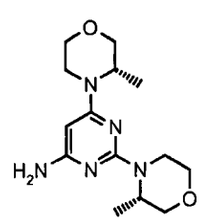
Example 3: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (6H, t), 3.06 - 3.15 (2H, m), 3.36 - 3.40 (1H, m), 3.42 - 3.47 (1H, m), 3.53 - 3.62 (2H, m), 3.67 - 3.74 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 - 3.96 (2H, m), 4.23 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.61 - 4.63 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.15 - 7.18 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.54 - 7.57 (1H, m), 10.06 (1H, s)

Example 4: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 - 1.14 (6H, m), 3.04 (1H, d), 3.07 (1H, s), 3.37 (1H, s), 3.40 (1H, d), 3.53 - 3.57 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.86 - 3.90 (2H, m), 3.92 - 3.95 (1H, m), 3.98 (4H, s), 4.34 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.14 - 8.17 (1H, m), 10.15 (1H, s)

Example 5: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 - 1.14 (6H, m), 3.01 - 3.07 (2H, m), 3.37 - 3.42 (2H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.87 - 3.90 (2H, m), 3.92 (1H, s), 4.34 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.09 - 7.12 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.40 - 7.43 (1H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 9.95 (1H, s)

The preparation of 4,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine was described earlier, the preparation of 2,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine is described below.

2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-amine



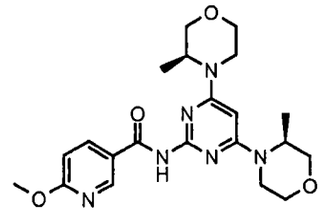
A mixture of 4-amino-2,6-dichloropyrimidine (4.33 g), (3*S*)-3-methylmorpholine (6.00 g) and calcium carbonate (5.81 g) in NMP (15 mL) was heated at 170-180°C for 3.5 hours under nitrogen with a water-cooled condenser fitted to the flask. The mixture was allowed to cool and partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen

carbonate. Solid residue was removed by filtration and the phases separated. The aqueous phase was washed with ethyl acetate and then the organics combined, washed with 20% aqueous brine (1 x 50 mL), 50% brine (1 x 50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica, eluting with 0 – 2.4% isopropanol in DCM (with a few drops of triethylamine added), to give the desired compound as a light brown gum (4.5 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 - 1.25 (6H, m), 3.13 - 3.21 (2H, m), 3.48 - 3.58 (2H, m), 3.65 - 3.75 (4H, m), 3.86 - 3.96 (3H, m), 4.14 - 4.17 (1H, m), 4.23 - 4.30 (3H, m), 4.59 - 4.64 (1H, m), 5.03 (1H, s)

Mass Spectrum; $M+H^+$ 295

Example 6: *N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-6-methoxy-pyridine-3-carboxamide

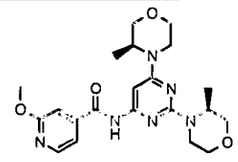
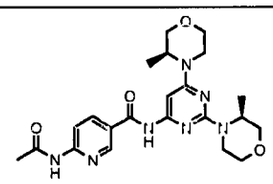
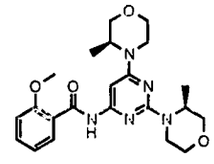
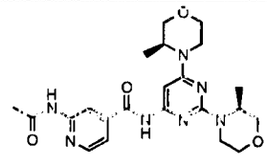
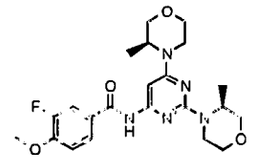
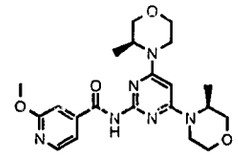
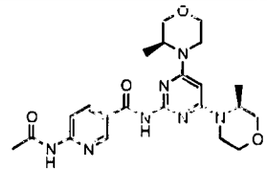


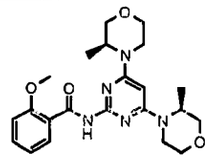
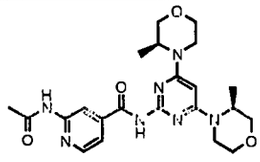
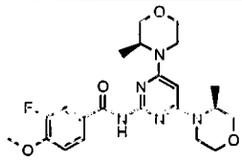
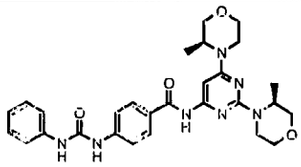
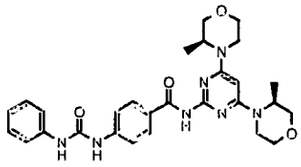
2-Methoxy-5-pyrdinecarboxylic acid (180 mg) was dissolved in DMA (2 mL) and DIPEA (0.216 mL) and HATU (350 mg) were added to the solution. The reaction was allowed to stir at room temperature for 10 minutes then 4,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine (120 mg) added and the reaction stirred for 18 hours at 40°C. The reaction was passed down a SCX-2 column, washed with methanol and the desired material eluted with 7N ammonia in methanol. The fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by prep-HPLC (basic) to give the desired compound (28 mg) as a pale red solid.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 - 1.14 (6H, m), 3.00 - 3.08 (2H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.86 - 3.87 (1H, m), 3.88 (1H, d), 3.90 (1H, s), 3.93 - 3.95 (5H, m), 4.16 (1H, d), 4.33 (2H, d), 5.57 (1H, s), 7.18 (1H, d), 8.09 - 8.12 (1H, m), 8.65 - 8.66 (1H, m), 10.05 (1H, s)

Mass Spectrum; $M+H^+$ 429.

The following compounds were made in an analogous fashion from 4,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine or 2,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine and the appropriate carboxylic acid.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+
7		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-2-methoxy-pyridine-4-carboxamide	429
8		6-Acetamido-*N*-[2,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]pyridine-3-carboxamide	456
9		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-2-methoxy-benzamide	428
10		2-Acetamido-*N*-[2,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]pyridine-4-carboxamide	456
11		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-3-fluoro-4-methoxy-benzamide	446
12		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-2-methoxy-pyridine-4-carboxamide	429
13		6-Acetamido-*N*-[4,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]pyridine-3-carboxamide	456

Example	Structure	NAME	LCMS MH+
14		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-2-methoxy-benzamide	428
15		2-Acetamido-*N*-[4,6-bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]pyridine-4-carboxamide	456
16		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-3-fluoro-4-methoxy-benzamide	446
17		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-(phenylcarbamoylamino)benzamide	532
18		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-(phenylcarbamoylamino)benzamide	532

Example 7: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.67 - 2.69 (1H, m), 2.96 (1H, d), 3.10 (1H, s), 3.13 - 3.21 (1H, m), 3.35 - 3.38 (1H, m), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.90 (5H, s), 3.88 - 3.96 (1H, m), 4.33 (1H, d), 4.66 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.02 - 7.03 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 - 8.26 (1H, m)

Example 8: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.14 (3H, s), 2.33 - 2.35 (1H, m), 2.61 (1H, s), 2.67 - 2.69 (1H, m), 2.96 (1H, d), 3.14 - 3.19 (2H, m), 3.39 - 3.46 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.87 (1H, s), 3.88 - 3.92 (1H, m), 4.32 (1H, d), 4.64 (1H, d), 7.88 - 7.91 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.40 (1H, d), 10.74 (1H, s)

Example 9: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 - 1.21 (6H, m), 3.05 - 3.15 (2H, m), 3.36 - 3.48 (2H, m), 3.54 - 3.62 (2H, m), 3.67 - 3.74 (2H, m), 3.86 - 3.95 (3H, m), 4.00 (3H,

s), 4.17 - 4.21 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.54 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.25 (1H, d), 7.56 - 7.61 (1H, m), 7.88 - 7.90 (1H, m), 10.08 (1H, s)

Example 10: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.64 (1H, d), 2.68 (1H, q), 2.94 - 3.01 (1H, m), 2.98 (1H, d), 3.09 (1H, d), 3.14 - 3.21 (3H, m), 3.58 - 3.61 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.33 (1H, d), 4.66 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.39 - 8.40 (1H, m), 10.59 (1H, s)

Example 11: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (3H, d), 1.23 (3H, d), 2.34 (1H, t), 2.53 - 2.57 (1H, m), 2.69 (1H, q), 2.71 (1H, s), 2.94 (1H, s), 3.13 - 3.18 (1H, m), 3.15 - 3.18 (1H, m), 3.34 (1H, d), 3.42 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 (3H, s), 4.29 (1H, d), 4.63 - 4.65 (1H, m), 7.23 (1H, t), 7.31 (1H, s), 7.33 (2H, d)

Example 12: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (6H, d), 2.97 - 3.04 (2H, m), 3.33 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.53 (2H, m), 3.65 (2H, d), 3.84 - 3.85 (2H, m), 3.87 - 3.90 (5H, m), 4.24 (2H, t), 5.55 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 - 7.24 (1H, m), 8.24 - 8.26 (1H, m), 10.24 (1H, s)

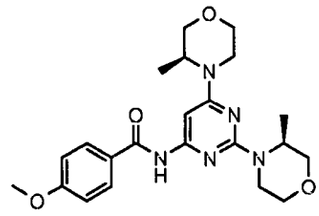
Example 13: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 - 1.14 (6H, m), 2.14 (3H, d), 3.00 - 3.08 (2H, m), 3.36 - 3.43 (2H, m), 3.53 - 3.56 (2H, m), 3.66 (2H, q), 3.84 - 3.94 (5H, m), 4.33 (2H, d), 5.57 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.17 - 8.20 (1H, m), 10.10 (1H, s), 10.75 (1H, s)

Example 14: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (6H, d), 2.95 - 2.99 (2H, m), 3.34 - 3.38 (1H, m), 3.48 - 3.51 (2H, m), 3.63 (2H, d), 3.76 (1H, s), 3.79 - 3.82 (6H, m), 3.84 (1H, d), 3.86 (1H, s), 4.15 - 4.17 (2H, m), 5.49 (1H, s), 7.01 - 7.05 (1H, m), 7.09 - 7.11 (1H, m), 7.43 (1H, d), 9.87 (1H, s)

Example 15: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 - 1.13 (6H, m), 2.11 - 2.12 (3H, m), 2.99 - 3.03 (2H, m), 3.33 - 3.39 (2H, m), 3.48 - 3.52 (2H, m), 3.63 (2H, d), 3.80 - 3.87 (4H, m), 4.21 (2H, d), 5.53 (1H, s), 7.28 - 7.29 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.36 - 8.37 (1H, m), 10.26 (1H, s), 10.60 (1H, s)

Example 16: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 - 1.15 (6H, m), 3.01 - 3.09 (2H, m), 3.37 - 3.44 (2H, m), 3.54 - 3.58 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.87 - 3.94 (3H, m), 3.92 (4H, s), 4.36 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.25 (1H, t), 7.74 - 7.75 (1H, m), 7.77 (1H, s), 9.92 (1H, s)

Example 19: *N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-benzamide

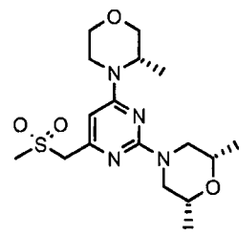


2,6-Bis[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-amine)((150 mg) was dissolved in pyridine (5 mL) and 4-methoxybenzoyl chloride (96 mg) was added to the reaction and heated to 90°C for 1 hour. Additional 4-methoxybenzoyl chloride (96 mg) was added and heating was continued for a further 1 hour. The reaction was left to cool and then evaporated to dryness and the compound dissolved in methanol and loaded onto a SCX-2 column (20g). The compound was removed with 7N ammonia in methanol, concentrated in vacuo and the residue chromatographed on silica, eluting with 2.5% methanol in DCM, to give the desired material (136 mg) as a pale blue solid.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 - 1.20 (6H, m), 3.08 - 3.14 (2H, m), 3.37 - 3.43 (2H, m), 3.57 - 3.61 (3H, m), 3.69 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.87 - 3.94 (2H, m), 4.25 (2H, d), 4.61 - 4.64 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.03 - 7.05 (2H, m), 7.97 - 7.99 (2H, m), 9.87 (1H, s)

Mass Spectrum; M+H$^+$ 428.

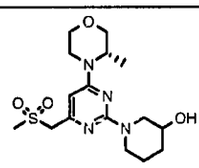
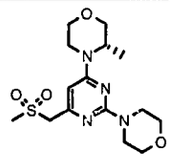
Example 20: 2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine



A mixture of 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (150 mg), cis-2,6-dimethylmorpholine (0.263 mL) and sodium carbonate (104 mg) in DMA (3 mL) was heated at 180°C for 0.5 hours in a microwave reactor. The reaction mixture was loaded onto a SCX-2 column , the column washed with methanol then the desired material

eluted with 7N ammonia in methanol. The fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by prep-HPLC (basic) to give the desired compound (151 mg) as a solid.
NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 1.14 - 1.16 (6H, m), 1.18 - 1.19 (3H, m), 2.44 (2H, d), 3.12 (4H, s), 3.43 (1H, d), 3.52 - 3.58 (2H, m), 3.55 - 3.61 (1H, m), 3.72 - 3.75 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.26 (3H, s), 4.42 - 4.45 (2H, m), 6.20 (1H, s)
Mass Spectrum; $M+H^+$ 385.

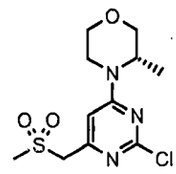
The following compounds were made in an analogous fashion using the appropriate amine.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+
21		1-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-3-ol	371
22		4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine	

Example 21: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.18 (3H, m), 1.35 (2H, d), 1.68 (1H, s), 1.89 (1H, s), 2.73 - 2.79 (1H, m), 2.91 - 2.95 (1H, m), 3.09 (1H, s), 3.12 (3H, s), 3.40 - 3.45 (2H, m), 3.56 - 3.59 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.90 - 3.94 (2H, m), 4.06 (1H, q), 4.22 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.39 - 4.43 (1H, m), 4.78 (1H, d), 6.12 (1H, s)
Example 22: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.18 (3H, m), 3.12 (4H, s), 3.18 (2H, d), 3.63 (8H, s), 3.71 (1H, d), 3.90 - 3.94 (2H, m), 4.25 (3H, s), 6.21 (1H, s)

The preparation of 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine is described below.

2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine

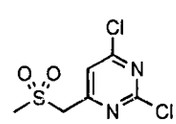


2,4-Dichloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (30 g, 0.13 mol) was dissolved in dichloromethane and stirred (under nitrogen) at -5°C. Triethylamine (17.4 mL, 0.13 mol) was added to give a clear brown solution. (3*S*)-3-Methylmorpholine was dissolved in dichloromethane and added dropwise keeping the reaction below -5°C. The cooling bath was then removed and the mixture stirred for 1 hour. The reaction mixture was heated at reflux for 2 hours, then the reaction mixture was washed with water, dried then evaporated. The crude material was purified by preparative HPLC to give the desired material as a solid (19.3 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 - 1.23 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.73 (d, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 2H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

LCMS Spectrum: MH+ 306, retention time 1.42 min, Method 5 Min Acid

2,4-Dichloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine

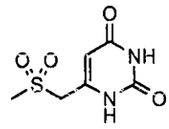


6-(Methylsulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (132 g, 0.65 mol) was added to phosphorus oxychloride (1.2 L) and the mixture heated to reflux for 16 hours, then cooled to room temperature. The excess phosphorus oxychloride was removed *in vacuo*, the residue azeotroped with toluene (2 x 500 mL) and dissolved in dichloromethane. This mixture was then poured slowly onto ice (4 L) and stirred for 20 minutes, then extracted with dichloromethane (3 x 1 L) (the insoluble black material was filtered off and discarded) and ethyl acetate (2 x 1 L). The extracts were combined, dried, then evaporated to leave the desired material as a dark brown solid (51 g). The material was used without further purification.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ3.13 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)

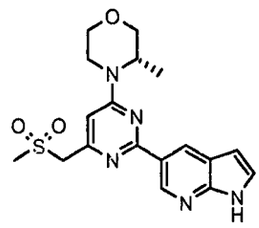
LCMS Spectrum: MH+ 239, retention time 1.21 min, Method 5 Min Acid

6-(Methylsulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione



6-(Chloromethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (175 g, 1.09 mol) was dissolved in DMF (2L) and methanesulphinic acid sodium salt (133.5 g, 1.31 mol) was added. The reaction was heated to 125°C for 2 hours then allowed to cool and the suspension filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow solid. The crude material was washed with water, filtered, then triturated with toluene. The solid was filtered then triturated with isohexane to leave the desired compound as a yellow solid (250 g). The material was used without further purification.

Example 23: 3-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene

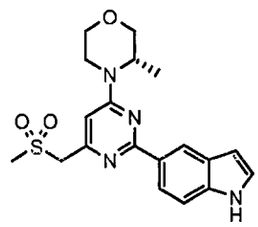


A mixture of 5-bromo-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine (250 mg), potassium acetate (374 mg) and bis(pinacolato)diboron (387 mg) in 1,4 dioxane (12 mL) was degassed for 5 minutes then 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dichloromethane adduct added (63 mg). The reaction was heated to 80°C for 4 hours. 2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (388 mg), ethanol (0.75 mL), 2M sodium carbonate solution (3.2 mL) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dichloromethane adduct (63 mg) were added and the heating continued for 16 hour. The reaction mixture was allowed to cool and neutralised with 2M hydrochloric acid. The reaction mixture was passed through a SCX-2 column, the column washed with methanol then the desired material eluted with 7N ammonia in methanol. The fractions were concentrated *in vacuo* then chromatographed on silica, eluting with 2.5% methanol in DCM, to give the desired compound (176 mg) as a white solid.

NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 1.27 (3H, d), 3.23 (3H, s), 3.51 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, d), 4.25 (1H, s), 4.52 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.22 - 9.23 (1H, m), 11.83 (1H, s)

Mass Spectrum; $M+H^+$ 388.

Example 24: 5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole

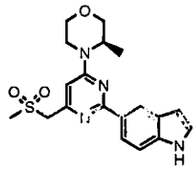


To a solution of 5-[4-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole (97 mg,0.30 mmol) and DIPEA (174.5 mg, 1.35 mmol) in THF (4 mL) was added, dropwise, 3S-3-Methylmorpholine (106 mg, 1.05 mmol) and the reaction warmed to 70°C overnight. The reaction mixture was evaporated to dryness and applied direct to a basic prep HPLC system for purification using a water/MeCN gradient. The title compound was obtained as a cream solid (38 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ1.27 (3H, d), 3.24 (1H, s), 3.28 (3H, s), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.45 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.61 (1H, s), 11.24 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 387.5 Retention time 1.29 Method: Monitor Mid Basic

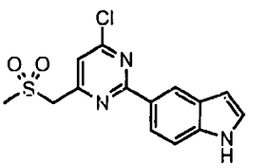
The following compound was prepared in an analogous fashion from 5-[4-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole and the appropriate amine.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention Time
25		5-[4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole	387.6	1.27

Example 25: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 1.26 (3H, d), 3.24 (3H, s), 3.43 - 3.55 (1H, m), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.98 - 4.08 (2H, m), 4.21 (1H, d), 4.50 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.61 (1H, s), 11.24 (1H, s)

The preparation of 5-[4-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole is described below.

5-[4-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole

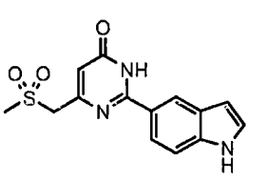


2-(1H-indol-5-yl)-6-(methylsulfonylmethyl)-3H-pyrimidin-4-one (626 mg, 2.06 mmol) was refluxed in phosphorous oxychloride (15 mL) for 1 hour, the mixture allowed to cool and the phosphorous oxychloride removed under reduced pressure. The mixture was azeotroped with toluene, water added and the mixture made basic (pH=10) with 6N sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to afford the desired material as yellow gum which solidified on standing (547 mg)

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 3.23 (3H, s), 4.80 (2H, s), 6.61 - 6.62 (1H, m), 7.45 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.59 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 8.66 (1H, s), 11.40 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 322.43 Retention time 1.36 Method: Monitor Mid Acid

2-(1H-indol-5-yl)-6-(methylsulfonylmethyl)-3H-pyrimidin-4-one



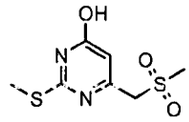
2-Methylsulfanyl-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-ol (657 mg, 2.80 mmol), 5-Indolyl boronic acid (992 mg, 6.16 mmol), Copper (I) thiophene-2-carboxylate (1.39 g, 7.28 mmol) and Palladium tetrakis triphenylphosphine (259 mg, 0.08 mmol) in 1,4 dioxane (17 mL) were placed in a microwave tube, degassed with nitrogen , sealed and irradiated at 130°C for

45minutes. The reaction mixture was solubilised with NMP (8 mL) and applied to a pre-equilibrated SCX-2 column. The material was eluted using a gradient of 0-6% ammonium hydroxide in methanol. The residue was triturated with a small volume of ethyl acetate, filtered and the solid washed with diethyl ether to give the desired material as a pale brown solid (626 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.58 (1H, d), 7.47 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.43 (1H, s), 11.43 (1H, s), 12.43 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 304.5 Retention time 2.03 Method: Monitor Early Acid

2-Methylsulfanyl-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-ol

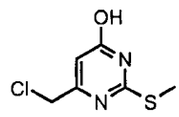


6-(Chloromethyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-ol (19.07 g, 100 mmol) was suspended in acetonitrile (400 ml). To this stirring suspension was added methanesulphinic acid sodium salt (12.26 g, 120 mmol) and DMF (100 mL). The reaction was then heated to 100°C to give a dark suspension and monitored by LCMS. Once complete, the solvents were removed and the resultant product added to 1:1 methanol:DCM (200 mL) and acidified with acetic acid (10 mL). The resultant precipitate was collected, washed with water (200 mL) and methanol (100 mL) and dried overnight *in vacuo* to afford the title compound as a white solid (16.45 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 2.50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 13.09 (s, 1H)

LCMS Spectrum: MH+ 235.2, Retention Time 0.5 minutes, Method: 5min Early Base

6-(Chloromethyl)-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-ol



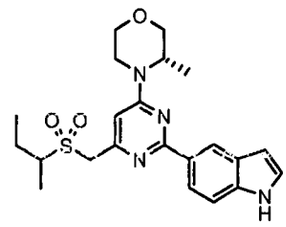
S-Methyl-2-thiopseudourea sulphate (20 g, 71.85 mmol), ethyl 4-chloroacetoacetate (10.76 ml, 79.04 mmol) and sodium carbonate (13.93 g, 107.78 mmol) were dissolved in water (100 mL) and stirred at RT overnight. The reaction was monitored by TLC, and once complete, the

reaction precipitate was collected and the supernatant was neutralised with 6N hydrochloric acid to yield more reaction precipitate which was also collected. The accumulated precipitate was then washed with water and an off-white solid was obtained. This was dried *in vacuo* at 60°C for 48 hours to yield the desired compound as a pale yellow/white solid (43.2 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 12.70 (s, 1H)

Mass Spectrum: M+ 190

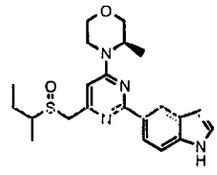
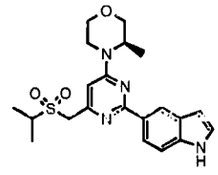
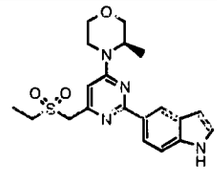
Example 26: 5-[4-(Butan-2-ylsulfonylmethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole



sec-Butyl thiol (25 mg , 0.28 mmol) was dissolved in DMF (1 mL) and sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (12 mg, 0.3 mmol) was added. The reaction was stirred for 10 minutes then 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonyloxymethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole (101 mg, 0.25 mmol) was added. The reaction was stirred at RT for a further 16 hours, to afford a solution of the sulphide intermediate. Water (1 mL) was added to the reaction followed by m-chloroperbenzoic acid (0.5 mmol) and the reaction stirred at RT for 1 hour. The reaction mixture was diluted to 5 mL volume with acetonitrile and purified by basic prep HPLC to afford the desired product as a pale yellow solid (17 mg).

LCMS Spectrum: MH+ 429.52, Retention Time 1.77 Method: Monitor Base

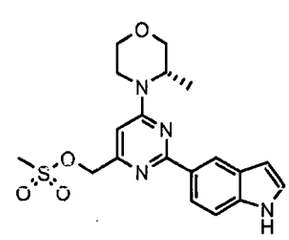
The following compounds were prepared in an analogous fashion

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention Time (min)
27*		5-[4-(butan-2-ylsulfinylmethyl)-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole	413.5	1.36
28		5-[4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(propan-2-ylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole	415.5	1.70
29		5-[4-(ethylsulfonylmethyl)-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole	401.5	1.69

* This material was isolated from the same preparation which gave 5-[4-(butan-2-ylsulfonylmethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole.

The preparation of 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonyloxymethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole is described below.

5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonyloxymethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole

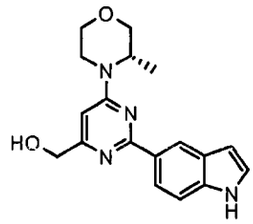


[2-(1*H*-Indol-5-yl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methanol (340 mg, 1.05 mmol) was suspended in DCM (8 mL) and treated with methane sulfonylchloride (0.125 mL,

1.57 mmol) and triethylamine (0.219 mL, 1.57 mmol). After 15 minutes the suspension was evaporated to give the desired product as a gummy solid (180 mg).

LCMS Spectrum: MH+ 403.61, Retention Time 2.26 Method: Monitor Base

[2-(1*H*-Indol-5-yl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]methanol

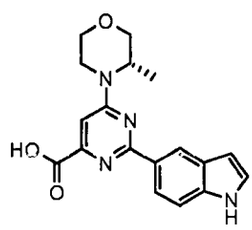


To 2-(1*H*-indol-5-yl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylic acid (1 g, 2.96 mmol) suspended in dry THF (40 mL) was added borane-THF complex, (1M in THF, 18 mL, 18 mmol). The reaction mixture was heated slowly to 50°C for 20 minutes then partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give a dark oil. The oil was chromatographed on silica, eluting with 20-100% ethyl acetate in isohexane, to give the desired material as a pale white solid (350 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.21 (1H, td), 3.51 (1H, td), 3.66 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.48 (2H, d), 4.51 - 4.57 (1H, m), 5.39 (1H, t), 6.54 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.42 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.60 (1H, s), 11.18 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 325.49, Retention Time 1.72 Method: Monitor Base

2-(1*H*-Indol-5-yl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylic acid



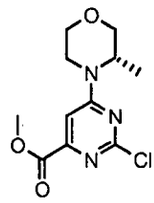
Methyl 2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl] pyrmidine-4-carboxylate (1 g, 3.68 mmol), indole-5-boronic acid (711 mg, 4.42 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (130 mg, 0.18 mmol) were dissolved in 18% DMF

in 7:3:2 DME:Water:EtOH (15 mL) and aqueous sodium carbonate (2M, 5 mL) was added. The reaction was sealed and heated to 125°C for 30 minutes in the microwave reactor. The reaction was then evaporated and the mixture dissolved in 7:2:1 DMSO:Acetonitrile:Water and acidified to pH=2 with hydrochloric acid. The resulting precipitate was collected by filtration and dried to afford the title compound as a pale yellow solid (1.1 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.14 - 4.85 (7H, m), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30 - 7.86 (3H, m), 8.23 (1H, d), 8.70 (1H, s), 11.30 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 339.40, Retention Time 1.31 Method: Monitor Base

Methyl 2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine-4-carboxylate

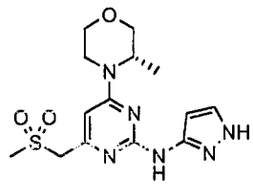


Methyl 2,6-dichloropyrimidine-4-carboxylate (4.4 g, 21.25 mmol) in DCM (20 mL) was cooled in ice and treated dropwise with 3S-3-methylmorpholine (2.37g, 23.4 mmol) and DIPEA (8.15 mL, 46.8 mmol). After 3 hours polymer supported isocyanate scavenger resin (1g) was added and the mixture was stirred for 30 minutes then filtered. The solution was evaporated and purified by flash silica chromatography, eluting with 5 – 20% methanol in DCM, to give the desired material as a white solid (5.0 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (3H, d), 3.16 - 3.36 (2H, m), 3.45 (1H, td), 3.59 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.93 (1H, dd), 4.33 - 4.56 (1H, m), 7.28 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 272.38, Retention Time 1.52 Method: Monitor Base

Example 30: 4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amine

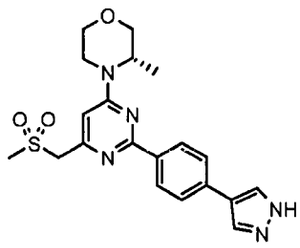


2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (1.00 g), 1*H*-pyrazol-3-amine (300 mg) and potassium carbonate (498 mg) were dissolved in butyronitrile (20 mL). The mixture was heated at reflux (117°C) for 24 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed with water (20 mL). The water was extracted with ethyl acetate (20 mL) and the combined organic extracts dried over magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica, eluting with 0-5% methanol in DCM. The minor isomer was collected and gave the desired material as a yellow gum (45 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 - 1.37 (3H, m), 1.68 (1H, s), 3.02 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.34 - 3.41 (1H, m), 3.55 - 3.62 (1H, m), 3.71 - 3.75 (1H, m), 3.81 (1H, d), 4.02 - 4.06 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.31 (1H, m), 5.30 (1H, s), 5.51 (1H, d), 5.75 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.48 (1H, d)

LCMS Spectrum: MH+ 353, Retention Time 1.01min, Method Monitor Acid

Example 31: 4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[4-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]pyrimidine



Nitrogen was bubbled through a mixture of 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (210 mg, 0.69 mmol), *tert*-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrazole-1-carboxylate (270 mg, 0.73 mmol), potassium phosphate tribasic (511 mg, 2.4 mmol) in dioxane for 10 minutes. Bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium(0) (18 mg) was added and the reaction was degassed several times

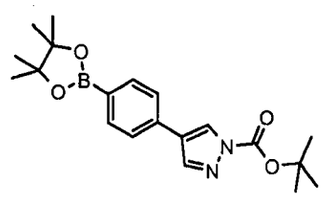
then heated at 80°C for 16 hours. After cooling the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The crude material was chromatographed on silica, eluting with 60-75% ethyl acetate in hexane, to give the desired material (71 mg) as a white solid.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (3H, d), 3.22 (2H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.55 (1H.dd), 3.68 (1H, d), 3.78 - 3.81 (1H, d), 4.03 (1H, dd), 4.15 (1H, s), 4.50 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.71 - 7.73 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.30 - 8.33 (2H, d)
LCMS Spectrum; MH+414, retention time 1.81 mins, method monitor base.

The preparation of 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine was described earlier.

The preparation of *tert*-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrazole-1-carboxylate is described below.

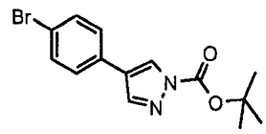
tert-Butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrazole-1-carboxylate



A mixture of *tert*-butyl 4-(4-bromophenyl)pyrazole-1-carboxylate (1.1 g, 3.4 mmol), bispinacolato diborane (1.04 g, 4.1 mmol), potassium acetate (1 g, 10.2 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dichloromethane adduct (167 mg) in dioxane (15 mL), were heated at 90°C for 5 hours. The mixture was diluted with water and extracted into ethyl acetate. The organics were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated and the residue chromatographed on silica, eluting with 30% ethyl acetate in hexane, to give the desired material (835 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (12H, s), 1.61 (9H, s), 7.68 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.30 (1H, s), 8.78 (1H, s).
LCMS Spectrum; no MH+ ion observed, retention time 2.82mins , method monitor base

tert-Butyl 4-(4-bromophenyl)pyrazole-1-carboxylate

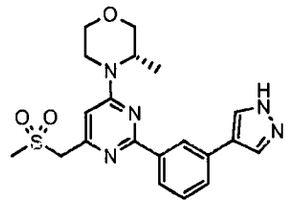


A mixture of 4-(4-bromophenyl)-1*H*-pyrazole (800 mg, 3.6 mmol), (2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl *tert*-butyl carbonate (1.18 g, 5.38 mmol) and DMAP (100 mg), in THF (20 mL) were heated at 80°C for 3 hours. The mixture was evaporated, dissolved in DCM and chromatographed on silica, eluting with 40% ethyl acetate in hexane, to give the desired material (960 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (9H, s), 7.58 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.30 (1H, s), 8.80 (1H, s).

LCMS Spectrum no MH+, retention time 2.81mins, method monitor base.

Example 32: 4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[3-(1*H*-pyrazol-4-yl)phenyl]pyrimidine



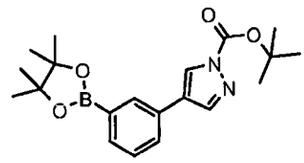
A mixture of *tert*-butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrazole-1-carboxylate (270 mg, 0.73 mmol), 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (210 mg, 0.69 mmol), potassium phosphate tribasic (511 mg, 2.4 mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium(0) (18 mg) in toluene (2 mL), ethanol (4 mL) and water (2 mL) was stirred at 80°C for 16 hours. After cooling the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 70-100 % ethyl acetate in hexane, to give the desired material (116 mg).

NMR Spectrum ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 - 1.28 (3H, d), 3.24 (2H, s), 3.52 (2H, d), 3.55 (1H, dd), 3.66 - 3.69 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.99 - 4.03 (1H, dd), 4.20 (1H, s), 4.54 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.48 (1H, dd), 7.72 - 7.75 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.22 (2H, s), 8.50 (1H, s), 12.99 (1H, s)

LCMS Spectrum MH+ 414, retention time 1.86 mins, method monitor base.

The preparation of *tert*-butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrazole-1-carboxylate is described below.

tert-Butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrazole-1-carboxylate

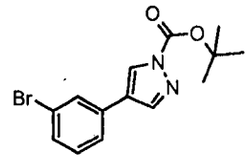


A mixture of *tert*-butyl 4-(3-bromophenyl)pyrazole-1-carboxylate (1.1 g, 3.4 mmol), bispinacolatodiborane (1.038 g, 4 mmol), potassium acetate (1 g, 10.2 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dichloromethane adduct (167 mg) in dioxane (15 mL) was heated at 90°C for 5 hours. The mixture was diluted with water and extracted into ethyl acetate. The organics were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated and the residue chromatographed on silica, eluting with 30% ethyl acetate in hexane, to give the desired material (1.1 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (12H, s), 1.62 (9H, s), 7.40 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.70 (1H, s).

LCMS Spectrum; no MH+ ion observed, retention time 2.89mins, method monitor base.

tert-Butyl 4-(3-bromophenyl)pyrazole-1-carboxylate

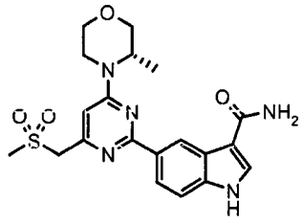


A mixture of 4-(3-bromophenyl)-1*H*-pyrazole (800 mg, 3.6 mmol), (2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl *tert*-butyl carbonate (1.18 g, 5.38 mmol) and DMAP (100 mg), in THF (20 mL) were heated at 80°C for 3 hours. The mixture was evaporated, dissolved in DCM and chromatographed on silica, eluting with 40% ethyl acetate in hexane, to give the desired material (1.1 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.62 (9H, s) 7.35 (1Hdd), 7.50 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.05 (1, d), 8.35 (1H, s), 8.84 (1H, s).

LCMS Spectrum; no MH+ ion observed, retention time 2.67mins, method monitor base.

Example 33: 5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carboxamide



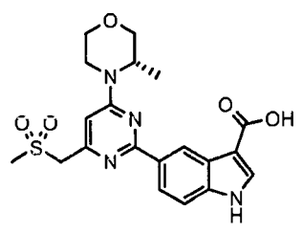
Triethylamine (0.064 mL, 0.52 mmol) and HATU (95 mg, 0.25 mmol) were added to a stirred suspension of 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carboxylic acid (90 mg, 0.2 mmol), in DCM (8 mL) at RT. After 10 minutes an aqueous solution of ammonia (1 mL) was added and the reaction stirred for 45 minutes. The mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 0-10% methanol in ethyl acetate, and the solid obtained triturated with a mixture of diethyl ether and hexane to give the desired material (11 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (3H, d), 3.27 - 3.28 (4H, m), 3.6 (1H, t), 3.69 (1H, d), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.20 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.51 (3H, s), 6.75 (2H, s), 7.48 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.18 (1H, d), 9.20 (1H, s), 11.62 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 430, retention time 1.45mins, method monitor base.

The preparation of 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carboxylic acid is described below.

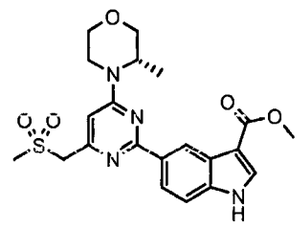
5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carboxylic acid



A mixture of methyl 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carboxylate (177 mg, 0.4 mmol) in 2M sodium hydroxide solution (3 mL), methanol (7 mL) and THF (5 mL) was heated at 90°C for 4 hours then left to stir at RT for 16 hours. The organics were removed *in vacuo* and the mixture washed with ethyl acetate. The aqueous layer was acidified (pH = 4-6) and the product extracted with ethyl acetate. The organics were washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the desired material (90 mg) which was used without further purification.

LCMS Spectrum MH+ 431, retention time 0.73mins, method monitor base.

Methyl 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carboxylate

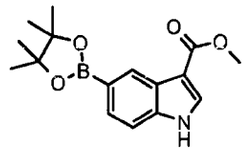


A mixture of methyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxylate (250 mg, 0.83 mmol), 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (230 mg, 0.75 mmol), potassium phosphate tribasic (560 mg), bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium(0) (24 mg) in toluene (2 mL), ethanol (4 mL) and water (2 mL) was stirred at 80°C for 16 hours. After cooling the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 65 % ethyl acetate in hexane, to give the desired material (190 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.25 (4H, d), 3.53 (1H, d), 3.66 (1H, d), 3.84 (4H, s), 4.03 (1H, d), 4.20 (1H, d), 4.55 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.55 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.25 (1H, d), 9.09 (1H, d), 12.05 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 445, retention time 1.93mins, method monitor base.

Methyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole-3-carboxylate

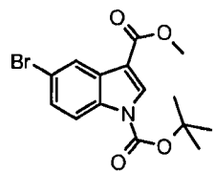


A mixture of methyl *tert*-butyl 5-bromoindole-1,3-dicarboxylate (600 mg, 1.7 mmol), bispinacolatodiborane (516 mg, 2.3 mmol), potassium acetate (498 mg, 5.1 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dichloromethane adduct (83 mg) in dioxane (10 mL) was degassed several times and heated at 90°C for 14 hours. The reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 50% ethyl acetate in hexane to give the desired material.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (12H, s), 3.82 (3H, s), 7.46 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.43 (1H, s), 12.00 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 302, retention time 2.23mins, monitor base.

Methyl *tert*-butyl 5-bromoindole-1,3-dicarboxylate

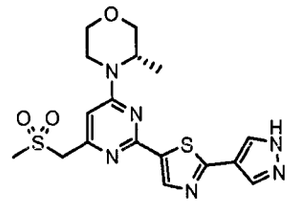


A mixture of 5-bromo-1-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]indole-3-carboxylic acid (1 g, 2.9 mmol), potassium carbonate (609 mg, 4.4 mmol) and iodomethane (626 mg, 4.4. mmol) in DMF (15 mL) was heated at 70°C for 1.5 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 15-20% ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a white solid (600 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.65 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.58 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.26 (1H, s)

LCMS Spectrum: no MH+ ion observed, retention time 3.32mins, method monitor base

Example 34: 4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]pyrimidine



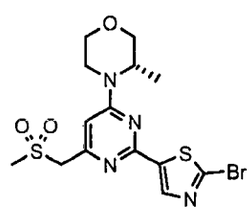
A mixture of 2-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (150 mg, 0.346 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (100 mg, 0.515 mmol), 2M aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (1 mL), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (20 mg) in DMF (2 mL), DME (4 mL), water (1.5 mL) and ethanol (2 mL) was degassed several times then heated at 95°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to cool, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with ethyl acetate, and the solid obtained was triturated with a mixture of ethyl acetate and hexane to give the desired material (50 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.20 (1H, d), 3.28 (3H, s), 3.50 (1H, dd), 3.62 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.15 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.50 (2H, s), 6.81 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.46 (1H, s), 13.35 (1H, s).

LCMS Spectrum: MH+ 421, retention time 1.59mins, method monitor base.

The preparation of 2-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine is described below.

2-(2-Bromo-1,3-thiazol-5-yl)-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine

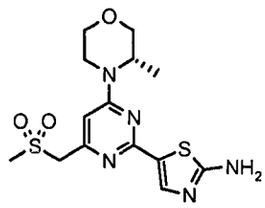


tert-Butyl nitrite (0.921 mL) was added to a mixture of copper (I) bromide (282 mg, 2 mmol), in acetonitrile (8 mL). After stirring for 45 minutes, 5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1,3-thiazol-2-amine (600 mg, 1.38 mmol) was added. The reaction was stirred for 45 minute then heated at 60°C for 2 hours. The reaction was allowed to cool, partitioned between ethyl acetate and water, the organics dried ($MgSO_4$), filtered, and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 50-60% ethyl acetate in hexane, and the solid obtained triturated with a mixture of diethyl ether and hexane to give the desired material as a pale yellow solid (255 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 3.17 (3H, s), 3.23 (1H, d), 3.46 - 3.51 (1H, dd), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, d), 4.12 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.49 (2H, s), 6.88 (1H, s), 8.30 (1H).

LCMS Spectrum; MH+ 435, retention time 2.11mins, method monitor base.

5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1,3-thiazol-2-amine

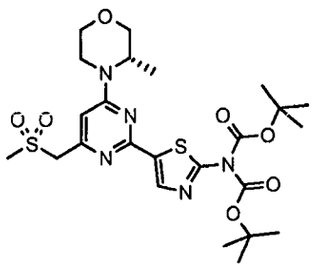


A solution of *tert*-butyl *N*-[5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-*N*-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]carbamate (1.7 g, 2.9 mmol) and TFA (8 mL) in DCM (15 mL) was stirred at RT for 16 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue made basic with aqueous ammonia solution. The product was extracted with ethyl acetate, the organics dried over sodium sulphate, filtered and evaporated to give the desired material as a white solid (1 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.22 (3H, m), 3.13 - 3.18 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.97 (1H, dd), 4.04 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.40 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.40 (2H, s), 7.73 (1H, s)

LCMS Spectrum; MH+ 370, retention time 1.38 mins, method monitor base.

tert-Butyl *N*-[5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-*N*-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]carbamate

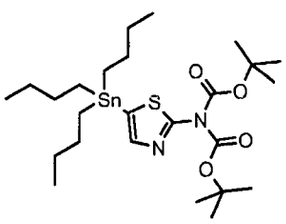


A mixture of *tert*-butyl *N*-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]-*N*-(5-tributylstannyl-1,3-thiazol-2-yl)carbamate (3 g, 5.1 mmol), 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (1 g, 3.2 mmol) and palladium tetrakis (triphenylphosphine) (50 mg), in toluene (10 mL) was heated at 105°C for 2 hours under nitrogen. The mixture was chromatographed on silica to give the desired material (1.7 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, d), 1.53 (9H, s), 3.18 (3H, s), 3.55 (1H, t), 3.62 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.10 (1H, s), 3.90 (1H, s), 3.98 (2H, s), 6.80 (1H, s), 8.18 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 570, retention time 2.89mins, method monitor base.

tert-Butyl *N*-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]-*N*-(5-tributylstannyl-1,3-thiazol-2-yl)carbamate

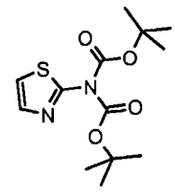


n-Butyl lithium (1.6M in hexanes, 30 mL, 0.48 mol), was added to diisopropylamine (6.7 mL, 0.48mol) in THF (480 mL) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 mins then cooled to –78°C. *tert*-Butyl *N*-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]-*N*-(1,3-thiazol-2-yl)carbamate (12 g, 0.05 mol) was added and solution stirred for 30 minutes. Tributyltin chloride (16.3 mL) was added and solution stirred for 30minutes before allowing to warm to RT. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (20 mL) and the product extracted with ethyl acetate. The organics were dried over sodium sulphate, concentrated *in*

vacuo and chromatographed on silica, eluting with 5-15% ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a clear oil (9 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)

tert-Butyl *N*-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl]-*N*-(1,3-thiazol-2-yl)carbamate

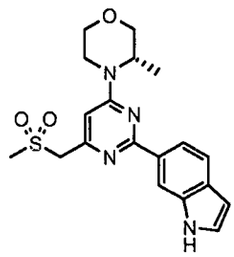


A solution of 2-aminothiazole (5 g, 0.05 mol), (2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl tert-butyl carbonate (27.8 g, 0.15 mol) and DMAP (100 mg) in THF (100 mL) was stirred at reflux overnight. The mixture was allowed to cool and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica, eluting with 8% ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a white solid (12 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)

LCMS Spectrum MH- 299, retention time 2.6 mins, method monitor base

Example 35: 6-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole



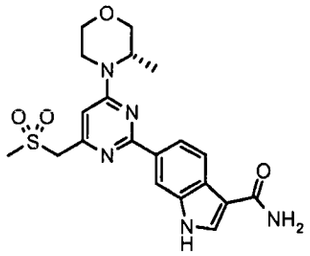
A mixture of 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (350 mg, 1.15 mmol), 1*H*-indol-6-ylboronic acid (277 mg, 1.72 mmol), 2M aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (1.5 mL), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (45 mg) in DMF (2 mL), DME (4 mL), water (2 mL) and ethanol (2 mL), was degassed several

times then heated at 95°C under a nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to cool, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with ethyl acetate, and the solid obtained was triturated with a mixture of ethyl acetate and hexane to give the desired material as a beige solid (390 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 (3H, d), 3.18-3.28 (4H, m), 3.51 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.52 (3H, s), 6.48 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.45 (1H, s), 11.30 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 387, retention time (2.12mins , method monitor base.

Example 36: 6-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carboxamide



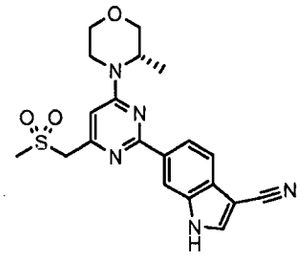
A suspension of 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carbonitrile (43 mg, 0.10 mmol), in a 30% solution of hydrogen peroxide (2 mL), aqueous ammonia (1.5 mL) and ethanol (2 mL) was stirred at RT for 7 hours. The reaction was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were dried ($MgSO_4$), filtered, evaporated and the residue triturated with a mixture of diethyl ether and hexane to give the desired material as a yellow solid (27 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (3H, d), 3.19 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.40 (1H, t), 3.55 (1H, dd), 3.70 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.18 (1H, d), 4.45 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.12 (2H, s), 8.43 (1H, s), 9.80 (1H, s), 11.40 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 430, retention time 1.46mins, method monitor base.

The preparation of 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carbonitrile is described below.

6-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-3-carbonitrile



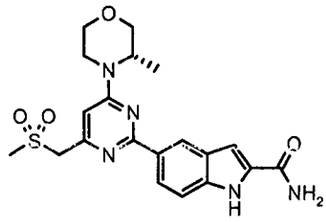
A suspension of 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole (200 mg, 0.52 mmol), in dry acetonitrile (15 mL), was warmed until all material dissolved. The reaction was cooled to 0°C and chlorosulphonyl isocyanate (0.045 mL) added, followed by dry DMF (3 mL). After 3.5 hours the mixture was extracted into ethyl acetate and the organics washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 70% ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a cream solid (45 mg).

LCMS Spectrum: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t), 3.15 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.58 (1H, dd), 3.70 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.47 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.68 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.55 (1H, s), 12.0 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 412, retention time 2.01mins, method monitor base.

The preparation of 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole was described earlier.

Example 37: 5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide



Triethylamine (0.1 mL, 0.73 mmol) and HATU (222 mg, 0.58 mmol) were added to a stirred suspension of 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-

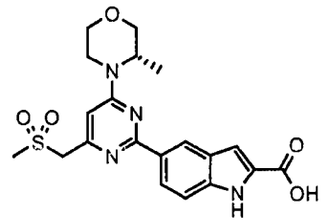
1*H*-indole-2-carboxylic acid (210 mg, 0.48 mmol), in DCM (10 mL) at RT. After 10 minutes an aqueous solution of ammonia (2 mL) was added and the reaction stirred for 45 minutes. The mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 0-5% methanol in ethyl acetate, and the solid obtained triturated with a mixture of diethyl ether and hexane to give the desired material (85 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (3H, d), 3.24 - 3.26 (3H, m), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.5 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.65 (1H, s), 11.70 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 430, retention time 1.59mins, method monitor base.

The preparation of 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylic acid is described below.

5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylic acid

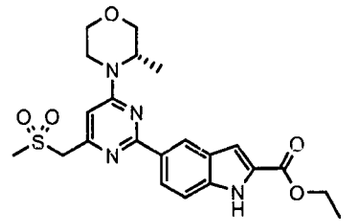


A mixture of ethyl 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylate (390 mg, 0.85 mmol) in 2M aqueous sodium hydroxide solution (3 mL) and methanol (10 mL), was refuxed for 4 hours. The organics were removed *in vacuo* and the mixture adjusted to pH = 5 with 2M hydrochloric acid. The mixture was extracted with DCM and the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was triturated with a mixture of diethyl ether and hexane to give the desired material as a cream solid (210 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.22 (3H, s), 3.38 (1H, t), 3, 50 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.45 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.65 (1H, s), 11.

LCMS Spectrum; MH+ 431, retention time 0.79mins, method monitor base.

Ethyl 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylate

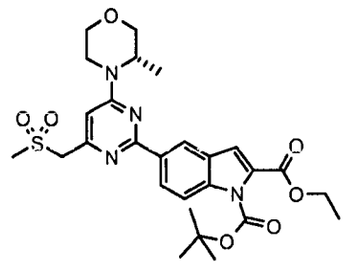


A soln of ethyl *tert*-butyl 5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]indole-1,2-dicarboxylate (600 mg, 1.07 mmol) in TFA (6 mL) and DCM (20 mL) was stirred at RT for 2 hours. The mixture was concentrated in vacuo and the residue made basic with aqueous ammonia. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was triturated with diethyl ether and filtered to give the desired material as a pale yellow solid (450 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 1.36 31H, t), 3.23 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.89 (1H, s), 4.0 (1H, dd), 4.21 (1H, s), 4.38 (2H, q), 4.52 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.71 (1H, s).

LCMS Spectrum: MH+ 459, retention time 2.26mins, method monitor base.

Ethyl *tert*-butyl 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]indole-1,2-dicarboxylate

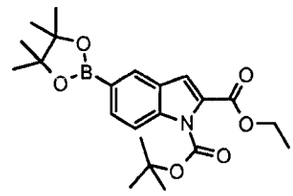


A mixture of ethyl *tert*-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indole-1,2-dicarboxylate (1.2 g, 2.9 mmol), 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (450 mg, 1.45 mmol), potassium phosphate tribasic (1 g, 4.7 mmol) and bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium(0) (50 mg) in toluene (5 mL), ethanol

(10 mL) and water (5 mL) was stirred at 80°C for 16 hours. After cooling the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 50-70 % ethyl acetate in hexane, to give the desired material contaminated with ethyl 5-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylate (600 mg). The crude mixture was used without further purification.

LCMS Spectrum MH+559, retention time 2.91 mins, method monitor base.

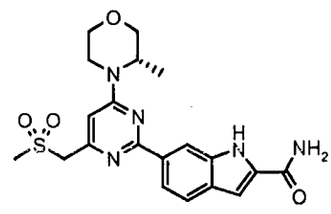
Ethyl *tert*-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indole-1,2-dicarboxylate



A mixture of ethyl *tert*-butyl 5-chloroindole-1,2-dicarboxylate (1.45 g, 4.5 mmol), bispinacolatodiborane (1.4 g, 5.5 mmol) tricyclohexylphosphine (93 mg, 0.33 mol), bis(dibenzylideneacetone)palladium (80 mg) and potassium acetate (684 mg, 6.97 mmol) in dioxane (30 mL), was degassed several times, then heated at 90°C for 16 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with water and extracted into ethyl acetate. The organics were washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromarographed on silica, eluting with 15% ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a pale yellow solid (1.2 g).

LCMS Spectrum no MH+ ion observed, retention time 2.53mins, method monitor base.

Example 38: 6-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide



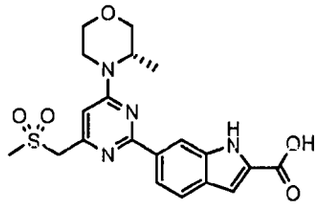
Triethylamine (0.095 mL, 0.68 mmol) and HATU (205 mg, 0.54 mmol) were added to a stirred suspension of 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylic acid (195 mg, 0.43 mmol), in DCM (10 mL) at RT. After 10 minutes an aqueous solution of ammonia (2 mL) was added and the reaction stirred for 45 minutes. The mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 0-10% methanol in ethyl acetate, to give the desired material as a yellow solid (10 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.27 (4H, m), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, s), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.19 (1H, s), 4.52 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.48 (1H, s,), 11.65 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 430, retention time1.72mins, method monitor base.

The preparation of 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylic acid is described below.

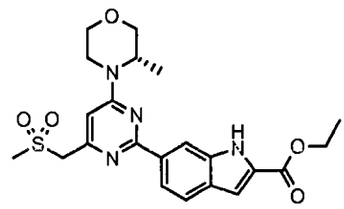
6-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylic acid



A mixture of ethyl 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylate (480 mg, 1 mmol) in 2M aqueous sodium hydroxide solution (3 mL) and methanol (15 mL), was refuxed for 4 hours. The organics were removed *in vacuo* and the mixture adjusted to pH = 5 with 2M hydrochloric acid. The mixture was extracted with DCM and the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was triturated with a mixture of diethyl ether and hexane to give the desired material as a cream solid (200 mg).

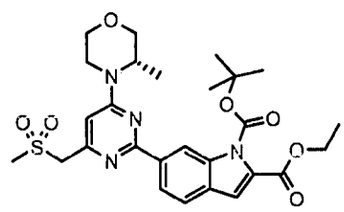
NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.26 (4H, s), 3.52 (1H, dd), 3.69 (1H, d), 3.79 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.52 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.62 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.52 (1H, s), 11.40 (1H, s).
LCMS Spectrum; MH+ 431, retention time 0.91mins , method monitor base.

Ethyl 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxylate



A soln of ethyl *tert*-butyl 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]indole-1,2-dicarboxylate (800 mg, 1.43 mmol) in TFA (4 mL) and DCM (10 mL) was stirred at RT for 2 hours. The mixture was concentrated in vacuo and the residue made basic with aqueous ammonia. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was triturated with diethyl ether and filtered to give the desired material as a white solid (480 mg).
NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 1.35 (3H, t), 3.25 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.70 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.48 (1H, q), 4.55 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.72 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.55 (1H, s), 12.00 (1H, s).
LCMS Spectrum; MH+ 459, retention time 2.39mins, method monitor base.

Ethyl *tert*-butyl 6-[4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]indole-1,2-dicarboxylate



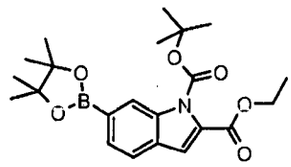
A mixture of ethyl *tert*-butyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indole-1,2-dicarboxylate (918 mg, 2.2 mmol), 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (450 mg, 1.45 mmol), potassium phosphate tribasic (1.1 g,

5.1 mmol) and bis(tri-*tert*-butylphosphine)palladium(0) (50 mg) in toluene (5 mL), ethanol (10 mL) and water (5 mL) was stirred at 80°C for 16 hours. After cooling the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, the organics dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica, eluting with 50-70 % ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a white solid (800 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 1.32 (3H, t), 1.63 (9H, s), 3.28 (3H, s), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.88 (1H, s), 4.0 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.35 (1H, q), 4.52 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.80 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.98 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 559, retention time 2.97mins , method monitor base.

Ethyl *tert*-butyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indole-1,2-dicarboxylate

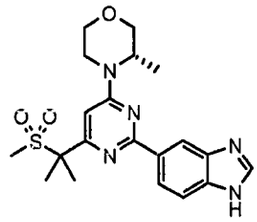


A mixture of ethyl *tert*-butyl 6-bromoindole-1,2-dicarboxylate (3 g, 8.1 mmol), bispinacolatodiborane (2.48 g, 0.97 mmol), potassium acetate (3.2g, 0.032mol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dichloromethane adduct (200 mg), in dioxane (25 mL), was degassed several times, then heated at 90°C for 16 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with water and extracted into ethyl acetate. The organics were washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was chromarographed on silica, eluting with 15% ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a colourless gum (2.17 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (15H, s), 1.57 (9H, s), 4.33 (2H, q), 7.28 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.89 (1H, s).

LCMS Spectrum; no MH+ ion observed, retention time 2.78mins, method monitor base

Example 39: 5-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1*H*-benzoimidazole



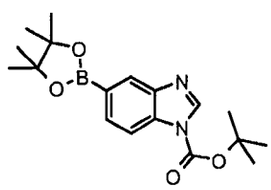
Nitrogen was bubbled through a mixture of *tert*-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoimidazole-1-carboxylate (464 mg, 1.34 mmol), 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidine (250 mg, 0.75 mmol), sodium carbonate (397 mg, 3.75 mmol), palladium tetrakis triphenylphosphine (50 mg) in DME (4 mL) and water (0.5 mL) for 15 minutes then heated at 90°C for 16 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in DCM. TFA (6 mL) was added and mixture heated at 40°C for 30 minutes before being concentrated *in vacuo* and partitioned between DCM and 2M hydrochloric acid. The aqueous layer was made basic with ammonia and extracted with DCM. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give the desired material as a cream solid (280 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 1.78 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, d), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.25 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.30 (2h, s), 8.62 (1H, s), 12.55 (1H, s).

LCMS Spectrum: MH+ 416, retention time 1.84mins, method monitor base.

The preparation of *tert*-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoimidazole-1-carboxylate is described below.

tert-Butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoimidazole-1-carboxylate

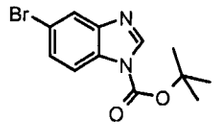


A mixture of *tert*-butyl 5-bromobenzoimidazole-1-carboxylate (2.5 g, 8.5 mmol), bispinacolatodiboran (2.56 g, 10.07 mmol), potassium acetate (3.3 g, 33.67 mmol) and 1,1'-

bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) dichloromethane adduct (200 mg) in dioxane (25 mL) was degassed several times then heated at 80°C for 16 hours. The mixture was evaporated and dissolved in DCM, filtered and the filtrate chromatographed on silica, eluting with 20%ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a pale yellow gum (2.65 g).

LCMS Spectrum M(-BOC)H+ 245, retention time 1.90mins, method monitor base.

tert-Butyl 5-bromobenzoimidazole-1-carboxylate

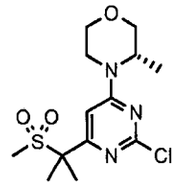


A solution of 5-bromo-1*H*-benzoimidazole (2 g, 10.1 mmol), (2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl *tert*-butyl carbonate (3.3 g, 15.1 mmol) and DMAP (200 mg) in THF (30 mL) was heated at reflux for 16 hours. The reaction was allowed to cool, diluted with ethyl acetate and washed with water. The organics were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated and the residue chromatographed on silica, eluting with 20% ethyl acetate in hexane, to give the desired material as a mixture of isomers (2.5 g). The material was used without further purification.

LCMS Spectrum no MH+ ion observed, retention time 2.67mins, method monitor base.

The preparation of 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidine is described below.

2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidine



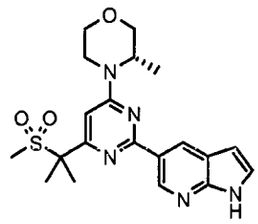
2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (2.1 g, 6.87 mmol) was dissolved in DMF (20 mL) and the reaction cooled to -5°C. Sodium *tert*-butoxide (650 mg, 6.87 mmol) was added to the reaction, followed by iodomethane (0.4 mL, 6.87 mmol), maintaining the temperature at -5°C. A second equivalent of sodium *tert*-butoxide

(650 mg, 6.87 mmol) and iodomethane (0.4 mL, 6.87 mmol) were then added and the reaction stirred at -5°C for 1 hour, then at room temperature for 4 hours. DCM (20 mL) was added and the reaction washed with 2M aqueous hydrochloric acid (20 mL). The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude solid was chromatographed on silica, eluting with 0-50% ethyl acetate in DCM to give the desired material (2.2 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.21 (d, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.86 (s, 1H)

LCMS Spectrum: MH+ 334, retention time 1.85 min, Method 5 Min Base

Example 40: 3-[4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene

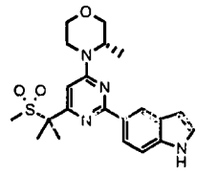
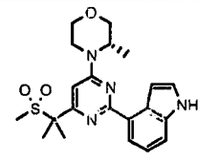
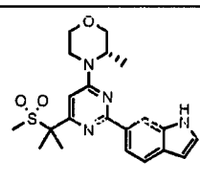


A mixture of 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidine (150 mg, 0.45 mmol), 5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-3-ylboronic acid (130 mg, 0.81 mmol), sodium carbonate (238 mg, 2.2 mmol) and palladium tetrakis triphenylphosphine (50 mg) in DME (4 mL) and water (0.6 mL) was heated for 4 hours at 90°C. The reaction was allowed to cool, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organics were washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residue was purified by basic prep HPLC to give the desired material (148 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H,d), 1.80 (6H, s), 3.03 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.58 (1H, d), 6.80 (1H, s), 7.55-7.70 (2H, m), 8.87 (1H, s), 9.25 (1H, s), 11.85 (1H, s).

LCMS Spectrum; MH+ 416, retention time 1.94mins, method monitor base.

The following compounds were prepared in an analogous fashion.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention time (min)
41		5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole	415	2.24
42		4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole	415	2.14
43		6-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole	415	2.32

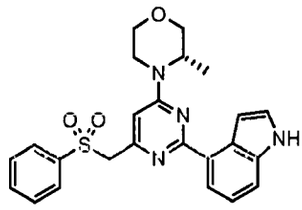
Example 41: ^{1}H NMR (400.13MHz DMSO-d6) δ 1.25 (3H, d), 1.75 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.22 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.28 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.72 (1h, S), 7.38 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.62 (1H, s), 11.20 (1H, s).

Example 42: ^{1}H NMR (400.13MHz DMSO-d6) δ 1.28 (3H, d), 1.80 (6H, s), 3.0 (3H, s), 3.25 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, d), 4.25 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.18 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.12 (1H, s), 11.20 (1H, s).

Example 43: ^{1}H NMR (400.13MHz DMSO-d6) δ 1.25 (3H,d), 1.79 (6H,s), 3.08 (3H,s), 3.20-3.30 (4H,m), 3.52 (1H,dd), 3.69 (1H,dd), 3.79 (1H,d), 4.02 (1H,d), 4.25 (1H,d), 4.64 (1H,s), 6.48 (1H,s), 6.79 (1H,s), 7.45 (1H,d), 7.61 (1H,d), 8.10 (1H,d), 8.47(1H,s), 11.25(1H,s).

The preparation of 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidine was described earlier.

Example 44: 4-[4-(Benzenesulfonylmethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1*H*-indole



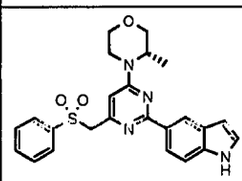
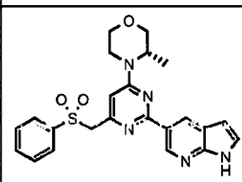
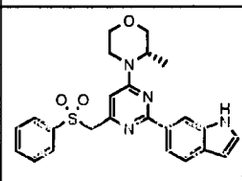
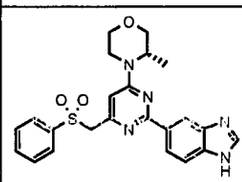
To a solution of 4-(benzenesulfonylmethyl)-2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (200 mg, 0.54 mmol) in ethanol was added toluene (1 mL), water (1 mL), 1*H*-indol-4-ylboronic acid (219 mg, 1.36 mmol), tri-potassium orthophosphate (404 mg, 1.90 mmol) and palladiumbis(tri-t-butylphoshine) (16.74 mg, 0.03 mmol). The reaction was degassed then purged with nitrogen and heated at 80°C for 2 hours.

The reaction mixture was cooled to RT diluted with ethyl acetate (10 mL) and washed with water (5 mL). The organic layer was dried (MgSO4), filtered and evaporated. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% (3.5M ammonia in methanol) in DCM, to give the desired material as a beige solid (130 mg).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.22 (1H, m), 3.50 (1H, t), 3.66 (1H, m), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.75 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.61 (2H, t), 7.71 (2H, t), 7.85 (2H, d), 11.15 (1H, s)

LCMS Spectrum: MH+ 449, retention time 1.96 min

The following compounds were prepared in an analogous fashion from the appropriate boronic acid or boronic ester.

Example	Structure	NAME	LCMS MH+	Retention time (min)
45		5-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole	449	2.23
46		3-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene	450	1.97
47		6-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole	449	2.20
48		5-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-benzoimidazole	450	1.71

Example 45: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_5) δ 1.21 (3H, d), 3.22 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.13 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.72 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.64 (2H, t), 7.79 (2H, m), 7.85 (2H, d), 8.15 (1H, s), 11.17 (1H, s)

Example 46: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_5) δ 1.24 (3H, d), 3.26 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, d), 4.42 (1H, s), 4.74 (2H, s), 6.52 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.64 (2H, t), 7.77 (1H, m), 7.85 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.82 (1H, d), 11.76 (1H, s)

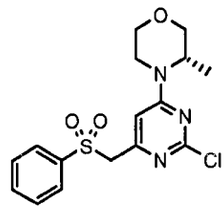
Example 47: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_5) δ 1.22 (3H, d), 3.19 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.11 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.72 (2H, s), 6.45 (1H,

m), 6.59 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.48 (2H, d), 7.64 (1H, t), 7.71 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.84 (2H, m), 8.14 (1H, s), 11.19 (1H, s)

Example 48: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.20 (1H, m), 3.50 (1H, t), 3.65 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.12 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.73 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.87 (3H, m), 8.25 (2H, m), 12.51 (1H, s)

The preparation of 4-(benzenesulfonylmethyl)-2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine is described below.

4-(Benzenesulfonylmethyl)-2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine

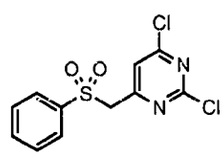


4-(Benzenesulfonylmethyl)-2,6-dichloro-pyrimidine (2.8 g, 9.24 mmol) was dissolved in DCM (20 mL) and stirred (under nitrogen) at -5°C. Triethylamine (1.42 mL, 10.17 mmol) was added to give a clear brown solution. (3*S*)-3-methylmorpholine (935 mg, 9.24 mmol) was dissolved in DCM and added dropwise keeping the reaction below -5°C. The cooling bath was then removed and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was then washed with water (50 mL), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was chromatographed on silica, eluting with 0-50% ethyl acetate in DCM to give the desired material as a white solid (2.6 g).

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (d, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80 (m, 2H)

LCMS Spectrum: MH+ 368, retention time 1.95 min, Method 5 Min Base

4-(Benzenesulfonylmethyl)-2,6-dichloro-pyrimidine

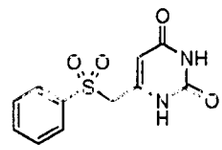


6-(Benzenesulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (13.3 g, 49 mmol) was added to phosphorus oxychloride (100 mL) and the mixture heated to reflux for 16 hours. The reaction was then cooled to room temperature and the excess phosphorus oxychloride was removed *in vacuo*. The residue was azeotroped with toluene (2 x 100 mL) and dissolved in DCM. This mixture was then poured slowly onto ice (1 L) and stirred for 20 minutes, then extracted with DCM (3 x 500 mL) The extracts were combined, dried over magnesium sulphate, then concentrated *in vacuo* to give the desired material as a brown solid (12 g). The material was used without further purification.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 4.97 (s, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (m, 3H)

LCMS Spectrum: M-H 301, retention time 2.08 min, Method 5 Min Basic

6-(Benzenesulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione

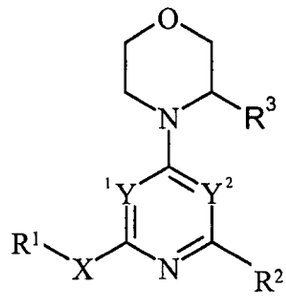


6-(Chloromethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (8 g, 50 mmol) was dissolved in DMF (200 mL) and benzenesulphinic acid sodium salt (9.8 g, 60 mmol) was added. The reaction was heated to 125°C for 2 hours then allowed to cool and the suspension filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow solid. The crude material was washed with water (100 mL), filtered, then triturated with acetonitrileto give the desired material as a cream solid (13.2 g). The material was used without further purification.

NMR Spectrum: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 4.46 (s, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 10.85 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

X is a linker group selected from $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ and $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y and **Y^2** are independently N or CR^8 provided that one of ^1Y and Y^2 is N and the other is CR^8;

R^1 is a group selected from C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl, which group is optionally substituted by one or more substituent group selected from halo, cyano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ and $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 is a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl and heterocyclyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, cyano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, and $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 is selected from halo, cyano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ and $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 and **R^5** are independently hydrogen or C_{1-6}alkyl;

or **R^1** and **R^4** together with the atom or atoms to which they are attached form a 4- to 10-membered carbocyclic or heterocyclic ring wherein 1, 2 or 3 ring carbon atoms is optionally

replaced with N, O or S and which ring is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, oxo, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

$\mathbf{R^6}$ and $\mathbf{R^7}$ are independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^8}$ is selected from hydrogen, halo, cyano and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^9}$ and $\mathbf{R^{10}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

$\mathbf{R^{11}}$ and $\mathbf{R^{12}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl;

$\mathbf{R^{13}}$, $\mathbf{R^{14}}$, $\mathbf{R^{15}}$ and $\mathbf{R^{16}}$ are independently hydrogen or a group selected from C_{1-6}alkyl, carbocyclyl, carbocyclylC_{1-6}alkyl, heterocyclyl and heterocyclylC_{1-6}alkyl which group is optionally substituted by one or more substituent groups selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkoxy, hydroxyC_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkoxy, amino, C_{1-6}alkylamino, bis(C_{1-6}

$_{6}$alkyl)amino, aminoC_{1-6}alkyl, (C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, bis(C_{1-6}alkyl)aminoC_{1-6}alkyl, cyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, C_{1-6}alkylsulfonylamino, C_{1-6}alkylsulfonyl(C_{1-6}alkyl)amino, sulfamoyl, C_{1-6}alkylsulfamoyl, bis(C_{1-6}alkyl)sulfamoyl, C_{1-6}alkanoylamino, C_{1-6}alkanoyl(C_{1-6}alkyl)amino, carbamoyl, C_{1-6}alkylcarbamoyl and bis(C_{1-6}alkyl)carbamoyl.

2. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 wherein ^{1}Y is CH and Y^2 is N.

3. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or 2 wherein X is $-S(O)_2CR^6R^7-$ or $-C(O)NHR^4-$.

4. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 3 wherein X is $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ or -C(O)NH-.

5. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 4 wherein R^1 is a group selected from methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, isobutyl, phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl and 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl.

6. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 5 wherein $-XR^1$ is a group selected from $-CH_2SO_2-R^1$ and $-C(CH_3)_2SO_2-R^1$ wherein R^1 is methyl, ethyl, isopropyl, sec-butyl, isobutyl or phenyl; or
$-XR^1$ is $-NHCO-R^1$ wherein R^1 is 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-methoxy-3-trifluoromethylphenyl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-methoxypyridin-4-yl, 2-acetamidopyridin-5-yl, 2-acetamidopyridin-4-yl or 4-[(anilinocarbonyl)amino]phenyl..

7. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 6 wherein R^2 is selected from morpholinyl, piperidinyl, phenyl, naphthyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl,

azaindolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, benzothienyl which group is optionally substituted by one or more substituent group independently selected from halo, methyl, methoxy, hydroxymethyl, cyanomethyl, phenoxy, pyrrolidinyl, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ and $-CON(CH_3)_2$.

8. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 6 wherein R^2 is (pyrazol-3yl)amino, hydroxypiperidinyl, indol-4-yl, indol-5-yl, indol-6-yl, azaindolyl, benzimidazol-5-yl, 3-(pyrazol-4-yl)phenyl, 4-(pyrazol-4-yl)phenyl, 2-aminocarbonylindol-5-yl, 3-aminocarbonylindol-5-yl, 2-aminocarbonylindol-6-yl, 3-aminocarbonylindol-6-yl, morpholinyl, 2-(pyrazol-4-yl)thiazol-5yl or methylmorpholinyl.

9. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 selected from any one of

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-methoxy-benzamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-3-methoxy-benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-3-methoxy-benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-6-methoxy-pyridine-3-carboxamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-2-methoxy-pyridine-4-carboxamide,

6-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]pyridine-3-carboxamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-2-methoxy-benzamide,

2-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]pyridine-4-carboxamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-3-fluoro-4-methoxy-benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-2-methoxy-pyridine-4-carboxamide,

6-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]pyridine-3-carboxamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-2-methoxy-benzamide,

2-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]pyridine-4-carboxamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-3-fluoro-4-methoxy-benzamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-(phenylcarbamoylamino)benzamide,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-4-(phenylcarbamoylamino)benzamide,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-methoxy-benzamide,

2-[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine,

1-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]piperidin-3-ol,

4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidine,

3-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene,

5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

5-[4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

5-[4-(Butan-2-ylsulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

5-[4-(butan-2-ylsulfinylmethyl)-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

5-[4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(propan-2-ylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

5-[4-(ethylsulfonylmethyl)-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-N-(1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amine,

4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]pyrimidine,

4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[3- (1H-pyrazol-4-yl)phenyl]pyrimidine,

5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide,

4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-2-[2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]pyrimidine,

6-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

6-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-3-carboxamide,

5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide,

6-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide,

5-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-benzoimidazole,

3-[4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene,

5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

6-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

4-[4-(Benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

5-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole,

3-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-5,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraene,

6-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole, and

5-[4-(benzenesulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-benzoimidazole,or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of Claims 1 to 9 for use as a medicament in the treatment of proliferative disease.

11. The use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of proliferative disease.

12. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9 for the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

13. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

14. 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 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9.

15. A method for treating cancer, inflammatory diseases, obstructive airways diseases, immune diseases or cardiovascular diseases in a warm blooded animal such as man that is in need of such treatment which comprises administering an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 9.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

17. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Bureau International

(43) Fecha de publicación internacional
15 de Enero de 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/007751 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/050549

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de Julio de 2008 (08.07.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/948,570 9 de Julio de 2007 (09.07.2007) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje, (SE).

(71) Solicitante *(para MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes *(para US sólo)*: **FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle** [GB/GB]; AstraZeneca P. & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **PIKE, Kurt, Gordon** [GB/GB]; AstraZeneca P. & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

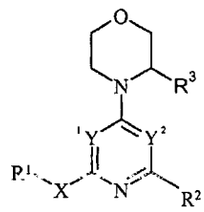
(74) Mandatario: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- *sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe*

(54) **Title:** COMPOUND - 946
(54) **Título:** COMPUESTO -946



(I)

(57) **Abstract:** A compound of formula (I) or a pharamaceutically acceptable salt thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use intherapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

(57) **Resumen:** Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y en particular en enfermedades mediadas por una quinasa mTOR y una o más enzimas PI3K.

WO 2009/007751 A2

COMPUESTO - 946

La presente invención se refiere a compuestos morfolino pirimidina, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y en particular en enfermedades mediadas por una quinasa mTOR y una o más enzimas PI3K.

En la actualidad se comprende con claridad que la desregulación de los oncogenes y los genes supresores tumorales contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo mediante el aumento de la proliferación celular o el aumento de la supervivencia celular. También se sabe que las vías de señalización mediadas por las familias PI3K/mTOR tienen un papel fundamental en una serie de procesos celulares que incluyen la proliferación y supervivencia, y que la desregulación de estas vías es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades.

El blanco del antibiótico macrólido Rapamicina (sirolimus) en los mamíferos es la enzima mTOR. Esta enzima pertenece a la familia de las proteínas quinasas (PIKK) de la quinasa similar a la fosfatidilinositol (PI) quinasa, que también incluye ATM, ATR, DNA-PK y hSMG-1. mTOR, al igual que otros miembros de la familia PIKK, no posee actividad de lípido quinasa detectable, sino que en su lugar actúa como una serina/treonina quinasa. Mucho del conocimiento de la señalización de mTOR se basa en el uso de Rapamicina. La Rapamicina se une primero a la inmunofilina de 12 kDa proteína de unión a FK506 (FKBP12) y este complejo inhibe la señalización de mTOR (Tee y Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). La proteína mTOR consta de un dominio quinasa catalítico, un dominio de unión a Rapamicina-FKBP12 (FRB), un dominio represor putativo próximo al *C*-terminal y hasta 20 motivos HEAT repetidos en tándem en el *N*-terminal, así como dominios FRAP-ATM-TRRAP (FAT) y FAT *C*-terminales (Huang y Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377).

La quinasa mTOR es un regulador clave del crecimiento celular y se ha demostrado que regula un amplio rango de funciones celulares que incluyen la traducción, la transcripción, el recambio de ARNm, la estabilidad de las proteínas, la reorganización del citoesqueleto de actina y la autofagia (Jacinto y Hall, Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117-126). La quinasa mTOR integra señales de los factores de crecimiento (como la insulina o el factor de crecimiento semejante a la insulina) y nutrientes (como aminoácidos y glucosa) para regular el crecimiento celular. La quinasa mTOR se activa

mediante factores de crecimiento a través de la vía PI3K-Akt. La función mejor caracterizada de la quinasa mTOR en las células de mamíferos es la regulación de la traducción a través de dos vías, a saber la activación de S6K1 ribosómica para potenciar la traducción de los ARNm que llevan un tracto de oligopirimidina (TOP) 5'-terminal y la supresión de 4E-BP1 para permitir la traducción del ARNm dependiente de CAP.

En general, los investigadores han explorado los roles fisiológicos y patológicos de mTOR usando la inhibición con Rapamicina y análogos de la Rapamicina basándose en su especificidad por mTOR como blanco intracelular. No obstante, los datos recientes sugieren que la Rapamicina presenta acciones inhibitorias variables sobre las funciones de señalización de mTOR y sugieren que la inhibición directa del dominio de la quinasa mTOR puede desplegar actividades anticancerígenas sustancialmente más amplias que las actividades logradas con Rapamicina (Edinger *et al.*, Cancer Research, 2003, 63, 8451-8460). Por esta razón, los inhibidores potentes y selectivos de la actividad quinasa de mTOR serían útiles para permitir una comprensión más completa de la función quinasa de mTOR y para proporcionar agentes terapéuticos.

En la actualidad existe una considerable evidencia que indica que las vías anteriores a mTOR, como la vía de PI3K, son frecuentemente activadas en el cáncer (Vivanco y Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501; Bjornsti y Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335-348; Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). Por ejemplo, los componentes de la vía de PI3K que están mutados en diferentes tumores humanos incluyen mutaciones que activan los receptores del factor de crecimiento y la amplificación y/o la sobreexpresión de PI3K y Akt.

Además existen pruebas de que la proliferación celular endotelial puede incluso ser dependiente de la señalización de mTOR. La proliferación celular endotelial es estimulada mediante la activación por el factor de crecimiento celular endotelial vascular (VEGF) de la vía de señalización PI3K-Akt-mTOR (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313-328). Por otra parte, se cree que la señalización de la quinasa mTOR controla parcialmente la síntesis de VEGF a través de efectos sobre la expresión del factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α) (Hudson *et al.*, Molecular and Cellular Biology, 2002, 22, 7004-7014). Por consiguiente, la angiogenesis tumoral puede depender de la señalización de la quinasa mTOR de dos maneras, a través de la síntesis inducida por hipoxia de VEGF por las

células tumorales y estromales, y a través de la estimulación por VEGF de la proliferación endotelial y la supervivencia a través de la señalización PI3K-Akt-mTOR.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de la quinasa mTOR deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de las diversas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos como los carcinomas y sarcomas, y las leucemias y neoplasias linfoides. En particular, los inhibidores de la quinasa mTOR deberían tener valor terapéutico para el tratamiento, por ejemplo, del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata, y del cáncer de conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva, y de leucemias (incluso LAL y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

Además de la tumorigénesis, hay pruebas de que la quinasa mTOR tiene un papel en una serie síndromes de hamartoma. Estudios recientes han demostrado que las proteínas supresoras de tumores como TSC1, TSC2, PTEN y LKB1 controlan estrechamente la señalización de la quinasa mTOR. La pérdida de estas proteínas supresoras de tumores da lugar a una serie de afecciones tipo hamartoma como resultado de la elevada señalización de la quinasa mTOR (Tee y Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Los síndromes con un vínculo molecular establecido con la desregulación de la quinasa mTOR incluyen el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), el síndrome de Proteus, la enfermedad de Lhermitte-Duclos y la esclerosis tuberosa (TSC) (Inoki *et al.*, Nature Genetics, 2005, 37, 19-24). Los pacientes con estos síndromes desarrollan de manera característica tumores hamartomatosos benignos en muchos órganos.

Estudios recientes revelaron un papel de la quinasa mTOR en otras enfermedades (Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets 2004, 8, 551-564). La Rapamicina ha demostrado ser un potente inmunosupresor mediante la inhibición de la proliferación inducida por antígeno de los linfocitos T, los linfocitos B y la producción de anticuerpos (Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S) y por lo tanto los inhibidores de la quinasa mTOR también pueden ser inmunosupresores útiles. La inhibición de la actividad quinasa de mTOR también puede ser útil en la prevención de reestenosis, que es el control de la proliferación no deseada de células normales en la vasculatura, en respuesta

a la introducción de stents en el tratamiento de enfermedades vasculares (Morice *et al.*, New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780). Además, el análogo de la rapamicina, everolimus, puede reducir la gravedad y la incidencia de vasculopatías del aloinjerto cardíaco (Eisen *et al.*, New England Journal of Medicine (2003) 349, 847-858). Se ha asociado un aumento de la actividad de la quinasa mTOR con hipertrofia cardíaca, que es un factor de riesgo grave, de importancia clínica, de insuficiencia cardíaca y es consecuencia de un aumento del tamaño celular de los cardiomiocitos (Tee & Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37). Por lo tanto se espera que los inhibidores de la quinasa mTOR sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades además del cáncer.

También se cree que una serie de estos derivados de morfolino pirimidina pueden tener actividad inhibitoria de la familia de quinasas fosfatidilinositol (PI) 3-quinasas.

Las fosfatidilinositol (PI) 3-quinasas (PI3K) son lípido quinasas ubicuas que actúan tanto como transductores de señal posteriores a los receptores de la superficie celular como en las vías constitutivas intracelulares de tráfico de membranas y proteínas. Todas las PI3K son enzimas de especificidad dual con una actividad de lípido quinasa que fosforila los fosfoinosítidos en la posición 3-hidroxi, y una actividad proteína quinasa menos caracterizada. Los productos lipídicos de las reacciones catalizadas por PI3K que comprenden 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol [PI(3,4,5)P_3], 3,4-bisfosfato de fosfatidilinositol [PI(3,4)P_2] y 3-monofosfato de fosfatidilinositol [PI(3)P] constituyen segundos mensajeros en una diversidad de vías de transducción de señal, que incluyen las esenciales para la proliferación, adhesión y supervivencia celulares, la remodelación del citoesquelético y el tráfico de las vesículas. PI(3)P está constitutivamente presente en todas las células y sus niveles no cambian dramáticamente luego de la estimulación agonista. En contraposición, PI(3,4)P_2 Y PI(3,4,5)P_3 están nominalmente ausentes en la mayoría de las células pero se acumulan rápidamente con la estimulación agonista.

Los efectos en dirección 3 de los segundos mensajeros 3-fosfoinosítidos producidos por PI3K son mediados por las moléculas blanco que contienen dominios de unión a 3-fosfoinosítido como el dominio de la homología de pleckstrina (PH) y los dominios recientemente identificados FYVE y phox.

Las proteínas blanco bien caracterizadas para PI3K incluyen PDK1 y la proteína quinasa B

(PI3B). Además, las tirosina quinasas como Btk y Itk son dependientes de la actividad de PI3K.

La familia de lípido quinasas PI3K se puede clasificar en tres grupos de acuerdo con su especificidad por el sustrato fisiológico (Vanhaesebroeck *et al.*, Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267). Las enzimas PI3K clase III fosforilan sólo a PI. En contraposición, las enzimas PI3K clase II fosforilan tanto a PI como a 4-fosfato de PI [PI(4)P]. Las enzimas PI3K clase I fosforilan a PI, PI(4)P y 4,5-bisfosfato de PI [PI(4,5)P_2], aunque se cree que sólo PI(4,5)P_2 es el sustrato fisiológico celular. La fosforilación de PI(4,5)P_2 produce el segundo mensajero lípido PI(3,4,5)P_3. Miembros más lejanamente relacionados de la super familia de lípido quinasas son las quinasas clase IV como mTOR (tratada antes) y la quinasa dependiente de ADN que fosforila los residuos serina/treonina dentro de los sustratos proteicos. Las más estudiadas y comprendidas de las lípido quinasas PI3K son las enzimas PI3K clase I.

Las PI3K clase I son heterodímeros que constan de una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora. La familia se divide además en enzimas clase Ia y clase Ib basándose en los patrones de regulación y el mecanismo de regulación. Las enzimas clase Ia constan de tres subunidades catalíticas diferentes (p110α, p110β y p110δ) que forman dímeros con cinco subunidades reguladoras diferentes (p85α, p55α, p50α, p85β y p55γ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una diversidad de heterodímeros. Las PI3K clase Ia se activan generalmente en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento del receptor tirosin quinasa a través de la interacción de sus dominios SH2 de la subunidad reguladora con residuos fosfo-tirosina específicos del receptor activado o proteínas adaptadoras como IRS-1. Tanto p110α como p110β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, en tanto que la expresión de p110δ está más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. En contraposición, la única enzimas clase Ib consta de una subunidad catalítica p110γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Por otra parte, la enzima clase Ib se activa en respuesta a los sistemas de receptores acoplados a proteína G (GPCR) y su expresión parece estar limitada a los leucocitos y cardiomiocitos.

En la actualidad existe una considerable evidencia de que las enzimas PI3K clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una amplia diversidad de cánceres humanos, ya sea directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110α se amplifica en algunos tumores como los de ovario (Shayesteh

et al., Nature Genetics, 1999, 21, 99-102) y cuello de útero (Ma *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 2739-2744). Más recientemente, mutaciones activantes dentro del sitio catalítico de la subunidad catalítica p110α han sido asociadas a otros varios tumores como los de la región colorrectal y de mama y pulmón (Samuels *et al.*, Science, 2004, 304, 554). Las mutaciones relacionadas con tumores en la subunidad reguladora p85α también fueron identificadas en cánceres como los de ovario y colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). Además de los efectos directos, se cree que la activación de las PI3K clase Ia contribuye a sucesos tumorígenos que se producen en una etapa anterior en las vías de señalización, por ejemplo mediante la activación dependiente del ligando o independiente del ligando de receptores tirosin quinasa, sistemas GPCR o integrinas (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Los ejemplos de dichas vías de señalización anteriores incluyen la sobreexpresión del receptor tirosin quinasa erbB2 en una variedad de tumores lo que conduce a la activación de las vías mediadas por PI3K (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) y a la sobreexpresión del oncogen ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3K clase Ia pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis causada por diversos sucesos de señalización posteriores. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumores PTEN que cataliza la conversión de $PI(3,4,5)P_3$ nuevamente en $PI(4,5)P_2$ se asocia con una amplia gama de tumores a través de la desregulación de la producción de $PI(3,4,5)P_3$ mediada por PI3K (Simpson y Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Además, se cree que el aumento de los efectos de otros sucesos de señalización mediados por PI3K contribuye a una diversidad de cánceres, por ejemplo mediante activación de Akt (Nicholson y Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

Además de tener un papel en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en células tumorales, existen pruebas de que las enzimas PI3K clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en células estromales asociadas a tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de PI3K tiene una función importante en la mediación de los sucesos angiogénicos en células endoteliales, en respuesta a factores pro-angiogénicos como VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Como las enzimas PI3K clase I también tienen participación en la motilidad y la migración (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19), los inhibidores de las enzimas PI3K deberían proporcionar beneficios terapéuticos a través de la inhibición de la invasión de las células tumorales y las metástasis. Además, las enzimas PI3K clase I tienen un importante papel en la regulación de

las células inmunitarias contribuyendo a los efectos pro-tumorigénicos de las células inflamatorias (Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867).

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de las enzimas PI3K clase I tendrán valor terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades inclusive diferentes formas de cáncer que comprenden tumores sólidos como los carcinomas y sarcomas, y las leucemias y neoplasias linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI3K clase I deberían tener valor terapéutico para el tratamiento, por ejemplo, del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata, y del cáncer de conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva, y de leucemias (incluso LAL y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

PI3Kγ, la PI3K clase Ib, se activa mediante los GPCR, como se demostró finalmente en ratones que carecían de la enzima. Por lo tanto, los neutrófilos y macrófagos de animales que carecen de PI3Kγ no pudieron producir $PI(3,4,5)P_3$ en respuesta a la estimulación con diversas sustancias quimiotácticas (como IL-8, C5a, fMLP y MIP-1a), en tanto que la señalización a través de receptores acoplados a proteínas tirosina quinasa para las PI3K clase Ia permaneció intacta (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053; Li *et al.*, Science, 2002, 287(5455), 1046-1049; Sasaki *et al.*, Science 2002, 287(5455), 1040-1046). Por otra parte, la fosforilación de PKB mediada por $PI(3,4,5)P_3$ no fue iniciada por estos ligandos de GPCR en células que carecían de PI3Kγ. Considerados en conjunto, los resultados demostraron que, al menos en las células hematopoyéticas en descanso, PI3Kγ es la única isoforma de PI3K que es activada por los GPCR *in vivo*. Cuando se analizaron *in vitro* neutrófilos derivados de médula de ratón y macrófagos peritoneales de ratones tipo silvestre y $PI3K\gamma^{-/-}$, se observó un desempeño reducido, pero no totalmente anulado, en los ensayos de quimiotaxia y adherencia. Sin embargo, esto se traduce en una drástica disminución de la infiltración dirigida por IL-8 de neutrófilos en los tejidos (Hirsch *et al.*, Science, 2000, 287(5455), 1049-1053.). Los datos recientes sugieren que PI3Kγ participa en el proceso de búsqueda de vías más que en la generación de fuerza mecánica para la motilidad, puesto que la migración al azar no está disminuida en células que carecen de PI3Kγ (Hannigan *et al.*, Proc. Nat. Acad. of Sciences of U.S.A., 2002, 99(6), 3603-8). Los datos que vinculan a PI3Kγ

con la patología de enfermedades respiratorias provienen de la demostración de que PI3Kγ tiene un papel central en la regulación de la infiltración pulmonar inducida por endotoxinas y la activación de neutrófilos que produce una lesión pulmonar aguda (Yum *et al.*, J. Immunology, 2001, 167(11), 6601-8). El hecho de que a pesar de que PI3Kγ se expresa mucho en los leucocitos, su pérdida parece no interferir con la hematopoyesis, y el hecho de que los ratones que carecen de PI3Kγ son viables y fértiles implica aún más a esta isoforma de PI3K como un posible blanco farmacológico. El trabajo con ratones con genes inactivados también establece que PI3Kγ es un amplificador esencial de la activación de mastocitos (Laffargue *et al.*, Immunity, 2002, 16(3), 441-451).

Por lo tanto, además de en la tumorigénesis, existen pruebas de que las enzimas PI3K clase I tienen un papel en otras enfermedades (Wymann *et al.*, Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Tanto las enzimas PI3K clase Ia como la única enzima clase Ib tienen importantes funciones en las células del sistema inmunitario (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) y por consiguiente son blancos terapéuticos para las indicaciones inflamatorias y alérgicas. Informes recientes demuestran que los ratones que carecen de PI3Kγ y PI3Kδ son viables, pero tienen respuestas inflamatorias y alérgicas atenuadas (Ali *et al.*, Nature, 2004, 431(7011), 1007-11). La inhibición de PI3K también es útil para tratar enfermedades cardiovasculares a través de efectos antiinflamatorios o directamente afectando a los miocitos cardíacos (Prasad *et al.*, Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las enzimas PI3K clase I sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades además del cáncer.

Se han identificado varios compuestos que inhiben a las PI3K y a la quinasa similar a la fosfatidilinositol (PI) quinasa (PI3KK), que incluyen wortmanina y el derivado de la quercetina LY294002. Estos compuestos son inhibidores razonablemente específicos de las PI3K y las PI3KK con respecto a otras quinasas, pero carecen de potencia y tienen poca selectividad dentro de las familias de PI3K.

En consecuencia, sería deseable obtener otros inhibidores eficaces de mTOR y/o PI3K para usar en el tratamiento del cáncer, las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, y las enfermedades inmunitarias o cardiovasculares.

Los derivados de la morfolino pirimidina y los inhibidores de PI3K son conocidos en el área.

La solicitud de patente internacional WO 2004/048365 divulga compuestos que poseen actividad inhibitoria de la enzima PI3K y que son útiles en el tratamiento del cáncer. Estos compuestos son pirimidinas sustituidas con arilamino y heteroarilamino que difieren de los compuestos de la presente invención en virtud de sus sustituyentes arilamino y heteroarilamino. WO 2004/048365 no divulga compuestos con los sustituyentes $-XR^1$ de la presente invención. Los inhibidores de la actividad de PI3K útiles en el tratamiento del cáncer también se divulgan en la solicitud de patente europea 1 277 738 que menciona compuestos heteroarilo biocíclicos sustituidos con 4-morfolino como quinazolina y derivados de pirido[3,2-*d*]pirimidina y compuestos heteroarilo tricíclicos sustituidos con 4-morfolino pero no derivados de pirimidina monocíclicos.

WO2007/080382, WO2008/023180 y WO2008/023159 divulgan compuestos que poseen actividad inhibitoria de las enzimas mTOR y/o PI3K y son útiles en el tratamiento del cáncer.

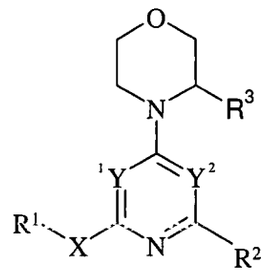
Una serie de compuestos como 4-morfolin-4-il-6-(fenilsulfonilmetil)-2-piridin-4-il-pirimidina y 4-{6-[(fenilsulfonil)metil]-2-piridin-2-ilpirimidin-4-il}morfolina fueron registrados en la base de datos del Chemical Abstracts pero no se indicó su utilidad y no se sugiere que estos compuestos tengan actividad inhibitoria de mTOR y/o PI3K o que tengan propiedades terapéuticas útiles.

Sorprendentemente, hemos encontrado que ciertos derivados de la morfolino pirimidina poseen propiedades terapéuticas útiles. Sin desear adherirnos a restricciones teóricas, se cree que la utilidad terapéutica de los derivados proviene de su actividad inhibitoria de la quinasa mTOR y/o una o más enzimas PI3K (como las enzimas de la clase Ia y/o la enzima de la clase Ib). Debido a que las vías de señalización mediadas por las familias PI3K/mTOR tienen un papel fundamental en una serie de procesos celulares que incluyen la proliferación y supervivencia, y debido a que la desregulación de estas vías es un factor causante de un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades, se espera que los derivados sean terapéuticamente útiles. En particular, se espera que los derivados tengan propiedades antiproliferativas y/o apoptóticas lo que significa que serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que

surge de varias enfermedades no malignas como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibitoria de la quinasa mTOR pero el compuesto también puede poseer una potente actividad inhibitoria de una o más enzimas PI3K (como las enzimas de la clase Ia y/o la enzima de la clase Ib).

De conformidad con un aspecto de la presente invención, se estipula un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^{3} se selecciona entre halo, ciano, nitro, -R^{13}, -OR^{13}, -SR^{13}, -SOR^{13}, -SO$_2$R^{13}, -COR^{13}, -CO$_2$R^{13}, -CONR^{13}R^{14}, -NR^{13}R^{14}, –NR^{13}COR^{14}, -NR^{13}CO$_2$R^{14} y -NR^{13}SO$_2$R^{14};

R^{4} y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

o **R**^{1} y **R**^{4} junto con el átomo o átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados por N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{6} y **R**^{7} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

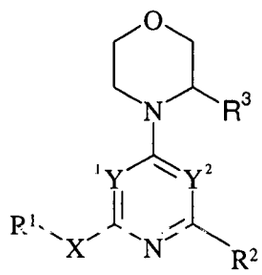
R^{8} se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

R^{9} y **R**^{10} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{11} y **R**^{12} son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}

$_{6}$alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo; **R^{13}, R^{14}, R^{15}** y **R^{16}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo; para usar como un medicamento en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

De conformidad con un aspecto de la presente invención, se estipula un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^1Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^1Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano,

nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados por N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

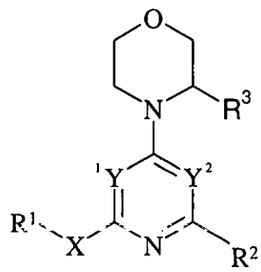
R^9 y **R^{10}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

$\mathbf{R^{11}}$ y $\mathbf{R^{12}}$ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

$\mathbf{R^{13}}$, $\mathbf{R^{14}}$, $\mathbf{R^{15}}$ y $\mathbf{R^{16}}$ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

para usar como un medicamento en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

De conformidad con un aspecto de la presente invención, se estipula un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$,

$-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}**Y** e **Y**^{2} son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-NR^{13}COR^{14}$;

R^4 y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^6 y **R**^{7} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

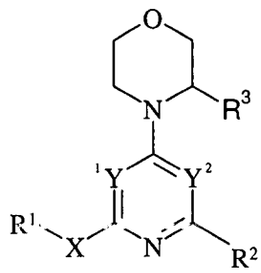
R^9 y **R**^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{11} y **R**^{12} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{13} y **R**^{14} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

para usar como un medicamento en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{12}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados por N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-}

$_{6}$alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

R^9 y **R^{10}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

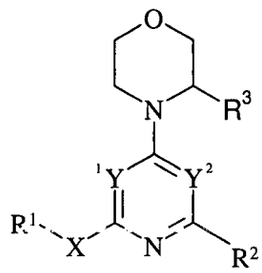
R^{11} y **R^{12}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{13}, R^{14}, R^{15} y **R^{16}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo,

bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-R^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

$\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

o $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^4}$ junto con el átomo o átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados por N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

$\mathbf{R^8}$ se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

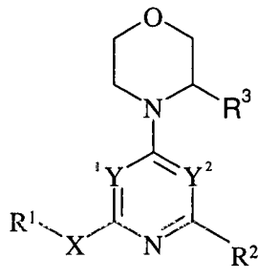
$\mathbf{R^9}$ y $\mathbf{R^{10}}$ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino,

C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

$\mathbf{R^{11}}$ y $\mathbf{R^{12}}$ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{13}, R^{14}, R^{15} y **R^{16}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;
en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^1Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^1Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-NR^{13}COR^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

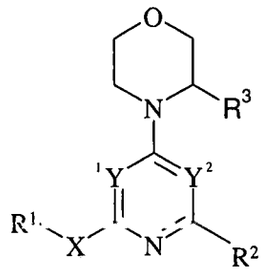
R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{11} y **R^{12}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{13} y **R^{14}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, también se estipula un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados por N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo,

(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

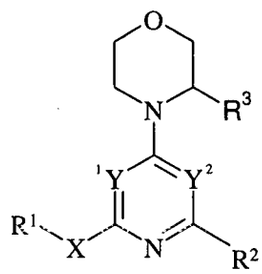
R^9 y **R^{10}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{11} y **R^{12}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}** y **R^{16}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}

$_{6}$alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, también se estipula un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están

opcionalmente reemplazados por N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

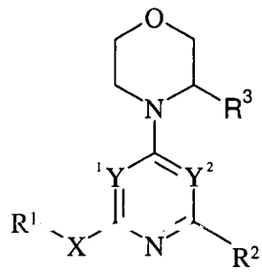
R^9 y **R^{10}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{11} y **R^{12}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}** y **R^{16}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-}

$_{6}$alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, también se estipula un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-R^9COR^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$ y $-NR^{13}COR^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno ó C_{1-6}alquilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

$\mathbf{R^8}$ se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

$\mathbf{R^9}$ y $\mathbf{R^{10}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

$\mathbf{R^{11}}$ y $\mathbf{R^{12}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

$\mathbf{R^{13}}$ y $\mathbf{R^{14}}$ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino.

Algunos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos y geométricos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluidos los racematos. Los tautómeros y sus mezclas también constituyen un aspecto de la presente invención. Los solvatos y sus mezclas también constituyen un aspecto de la presente invención. Por ejemplo, un solvato adecuado de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un hidrato como un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato o una cantidad alternativa de éstos.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como los aquí definidos así como a sus sales. Las sales para usar en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir sales de adición de ácido de compuestos de fórmula (I), como los aquí definidos, que sean suficientemente básicos para formar dichas sales. Dichas sales de adición de ácido incluyen, pero no exclusivamente, sales de fumarato, metanosulfonato, clorhidrato, bromhidrato, citrato y maleato y sales formadas con ácido fosfórico y ácido sulfúrico. Además cuando los

compuestos de fórmula (I) son suficientemente ácidos, las sales son sales básicas y los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, una sal de un metal alcalino por ejemplo sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo por ejemplo calcio o magnesio, o una sal de una amina orgánica por ejemplo trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, dibencilamina o aminoácidos como lisina.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden proporcionar como ésteres hidrolizables *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el organismo humano o animal para producir el ácido o el alcohol originales. Dichos ésteres se pueden identificar mediante admistración del compuesto de prueba, por ejemplo por vía intravenosa, a un animal de prueba y examinando a continuación los líquidos corporales del animal de prueba.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres C_{1-6}alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres C_{1-6}alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidilo, ésteres C_{3-8}cicloalcoxicarboniloxiC_{1-6}alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y ésteres C_{1-6}alcoxicarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo; y se pueden formar en cualquier grupo carboxi de los compuestos de esta invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para hidroxi incluyen ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato (incluidos ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres α-aciloxialquilo y compuestos relacionados, los cuales como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se rompen para dar el o los grupos hidroxi originales. Los ejemplos de éteres α-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen C_{1-10}alcanoilo, por ejemplo formilo, acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituidos; C_{1-10}alcoxicarbonilo (para dar ésteres carbonato de alquilo), por ejemplo etoxicarbonilo, di-C_{1-4}alquilcarbamoilo y *N*-(di-C_{1-4}etilaminoetilo)-*N*-C_{1-4}alquilcarbamoilo (para dar carbamatos); di-C_{1-4}alquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, C_{1-4}alquilaminometilo y di-(C_{1-4}alquil)aminometilo, y morfolino o piperazino unidos desde un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo de unión metileno a la posición 3- ó 4- del anillo benzoilo. Otros ésteres

hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, $R^A C(O)OC_{1-6}$alquil-CO-, donde R^A es por ejemplo, benciloxi-C_{1-4}alquilo, o fenilo. Los sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en dichos ésteres incluyen, por ejemplo, 4-C_{1-4}piperazino-C_{1-4}alquilo, piperazino-C_{1-4}alquilo y morfolino-C_{1-4}alquilo.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar en forma de un profármaco que se rompa en el organismo humano o animal para dar un compuesto de fórmula (I). Se conocen en el área diversas formas de profármacos. Por ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase :

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. Academic Press 1985).

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y

e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

En esta especificación el término genérico "C_{p-q}alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Sin embargo las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal (es decir, *n*-propilo e isopropilo) y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como "*terc*-butilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada.

El prefijo C_{p-q} en C_{p-q}alquilo y otros términos (donde p y q son enteros) indica el rango de átomos de carbono que está presente en el grupo, por ejemplo C_{1-4}alquilo incluye C_1alquilo (metilo), C_2alquilo (etilo), C_3alquilo (propilo como *n*-propilo e isopropilo) y C_4alquilo (n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo).

El término C_{p-q}alcoxi comprende grupos –O-C_{p-q}alquilo.

El término C_{p-q}alcanoilo comprende grupos –C(O)alquilo.

El término halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Carbociclilo" es un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene entre 3 y 14 átomos en el anillo, donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo C=O. "Carbociclilo" incluye "arilo", "C_{p-q}cicloalquilo" y "C_{p-q}cicloalquenilo".

"Arilo" es un anillo carbocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico.

"C_{p-q}cicloalquenilo" es un anillo carbocíclico insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene al menos 1 enlace C=C y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo C=O.

"C_{p-q}cicloalquilo" es un anillo carbocíclico saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo C=O.

"Heterociclilo" es un anillo saturado, insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene entre 3 y 14 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde el anillo puede estar unido por carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo C=O. "Heterociclilo" incluye "heteroarilo", "cicloheteroalquilo" y "cicloheteroalquenilo".

"Heteroarilo" es un heterociclilo aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene particularmente 5 a 10 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno donde un nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado.

"Cicloheteroalquenilo" es un anillo heterociclilo insaturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que tiene particularmente 5 a 10 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde el anillo puede estar unido por carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo C=O.

"Cicloheteroalquilo" es un anillo heterocíclico saturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene particularmente 5 a 10 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde el anillo puede estar unido por carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo C=O.

Esta especificación puede hacer uso de términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. A menos que aquí se describa algo diferente, dichos términos deben ser interpretados como se sobreentienden en el área. Por ejemplo, carbociclilC_{p-q}alquilo comprende C_{p-q}alquilo sustituido con carbociclilo, heterociclilC_{p-}

$_{q}$alquilo comprende C_{p-q}alquilo sustituido con heterociclilo, y bis(C_{p-q}alquil)amino comprende amino sustituido con 2 grupos C_{p-q}alquilo que pueden ser iguales o diferentes.

HaloC_{p-q}alquilo es un grupo C_{p-q}alquilo que está sustituido con 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen halo como haloC_{p-q}alcoxi pueden contener 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo.

HidroxiC_{p-q}alquilo es un grupo C_{p-q}alquilo que está sustituido con 1 o más sustituyentes hidroxilo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxi. De manera similar, otros términos genéricos que contienen hidroxi como hidroxiC_{p-q}alcoxi pueden contener 1 o más y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxi.

C_{p-q}alcoxiC_{p-q}alquilo es un grupo C_{p-q}alquilo que está sustituido con 1 o más sustituyentes C_{p-q}alcoxi y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes C_{p-q}alcoxi. De manera similar otros términos genéricos que contienen C_{p-q}alcoxi como C_{p-q}alcoxiC_{p-q}alcoxi pueden contener 1 o más sustituyentes C_{p-q}alcoxi y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes C_{p-q}alcoxi.

Cuando los sustituyentes opcionales se eligen entre "1 ó 2", entre "1, 2 ó 3" o entre "1, 2, 3 ó 4" grupos o sustituyentes se debe comprender que esta definición incluye todos los sustituyentes que hayan sido elegidos de uno de los grupos especificados, es decir que todos los sustituyentes sean iguales o todos los sustituyentes que hayan sido elegidos de dos o más de los grupos especificados, es decir que los sustituyentes no sean iguales.

Los compuestos de la presente invención fueron denominados con ayuda del programa informático (ACD/Name versión 8.0).

"Enfermedad(es) proliferativa(s)" incluye enfermedad(es) malignas(s) como el cáncer así como enfermedad(es) no malignas(s) como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

Los valores adecuados para cualquier grupo R o cualquier parte o sustituyente para tales grupos incluyen:

para C_{1-4}alquilo:	metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y *terc*-butilo;
para C_{1-6}alquilo:	C_{1-4}alquilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;
para C_{3-6}cicloalquilo:	ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

para C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquilo:	ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo;
para arilo:	fenilo y naftilo;
para arilC_{1-4}alquilo:	bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo;
para carbociclilo:	arilo, ciclohexenilo y C_{3-6}cicloalquilo;
para halo:	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para C_{1-4}alcoxi:	metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;
para C_{1-6}alcoxi:	C_{1-4}alcoxi, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi;
para C_{1-6}alcanoilo:	acetilo, propanoilo y 2-metilpropanoilo;
para heteroarilo:	piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo y benzotienilo;
para heteroarilC_{1-4}alquilo:	pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinilbutilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, quinolinilpropilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmetilo;
para heterociclilo:	heteroarilo, pirrolidinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, dihidro-*2H*-piranilo y tetrahidrofuranilo.

Se debe tener en cuenta que los ejemplos proporcionados para los términos usados en la descripción no son limitantes.

Los valores particulares de m, X, ^{1}Y e Y^2, XR^1, R^1, X-R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} y R^{12} son los siguientes. Dichos valores se pueden usar individualmente o en combinación, cuando corresponda, en relación con cualquier aspecto de la invención, o una de sus partes, y con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en este documento.

X

En un aspecto de la invención X es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$.

En otro aspecto **X** es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7$, $-C(O)NR^4-$ and $-NR^4C(O)-$.

En otro aspecto **X** es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

En otro aspecto **X** es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ y $-S(O)_2CR^6R^7-$.

Aún en otro aspecto **X** es un grupo de unión seleccionado entre $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ y $-S(O)_2CR^6R^7-$.

En otro aspecto X es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

En otro aspecto X es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $S(O)CH_2-$, y $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es un grupo de unión seleccionado entre $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ y $-N(CH_3)C(O)-$.

Aún en otro aspecto X es un grupo de unión seleccionado entre $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ y $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-SCH_2-$ o $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es un grupo de unión seleccionado entre $-S(O)_2CR^6R^7-$ y $-C(O)NR^4-$.

^{1}Y e Y^2

En un aspecto de la invención ^{1}Y es N e Y^2 es CR^8.

En otro aspecto ^{1}Y es N e Y^2 es CH.

Aún en otro aspecto ^{1}Y es CR^8 e Y^2 es N.

En otro aspecto ^{1}Y es CH o CF e Y^2 es N.

Aún en otro aspecto ^{1}Y es CH e Y^2 es N.

R^1

En un aspecto de la invención R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-4}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, arilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquilo, arilC_{1-4}alquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilC_{1-4}alquilo, heteroarilC_{1-4}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$.

En otro aspecto, R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$.

En otro aspecto, R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo y piraziniletilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NHCONHC_6H_5$, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ y $-CONHCH_3$.

En otro aspecto, R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo y piraziniletilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CONH_2$ y $-CONHCH_3$.

Aún en otro aspecto R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclohexilo, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-cianofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-(N-metilaminocarbonil)fenilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 2-cloro-6-fluorobencilo, 4-metoxibencilo, fenetilo, 3-trifluorofenetilo, furan-2-ilmetilo, tien-2-ilmetilo, 2-pirazin-2-iletilo, piridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 2-aminocarbonilpiridin-3-ilo, 2-

metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo y 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo.

Aún en otro aspecto R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo y 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo.

-X-R^1

Aún en otro aspecto -XR^1 es un grupo seleccionado entre -CH_2SO_2-R^1 y -$C(CH_3)_2SO_2$-R^1 donde R^1 es metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo o fenilo.

Aún en otro aspecto -XR^1 es –NHCO-R^1 donde R^1 es 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo o 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo.

R^2

En un aspecto de la invención R^2 se selecciona entre arilo y heteroarilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -$CONR^{11}R^{12}$ y -$NR^{11}R^{12}$.

En otro aspecto R^2 se selecciona entre fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -$CONR^{11}R^{12}$ y -$NR^{11}R^{12}$.

En otro aspecto R^2 se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, fenoxi, pirrolidinilo, -$CONH_2$, -$CONHCH_3$ y -$CONH(CH_3)_2$.

En otro aspecto R^2 se selecciona entre fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo donde dicho grupo está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, fenoxi, pirrolidinilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CONH(CH_3)_2$.

Aún en otro aspecto R^2 es 3-(hidroximetil)fenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 4-(cianometil)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-fenoxifenilo, 3-pirrolidin-1-ilfenilo, 3-(aminocarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)fenilo, furan-3-ilo, tien-3-ilo, 5-(hidroximetil)tien-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxinaft-6-ilo, 5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraenilo, azaindolilo, indol-5-ilo, 1-metilindol-5-ilo, quinolin-6-ilo, bencimidazolilo, benzofuran-2-ilo, dibenzofuran-1-ilo y benzotien-3-ilo.

Aún en otro aspecto R^2 es piridin-2-ilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo o indol-5-ilo.

En otro aspecto R^2 es fenilo, pirazol-3ilo, pirazol-4-ilo, hidroxipiperidinilo, indol-5-ilo, azaindolilo, 3-(pirazol-4-il)fenilo, 4-(pirazol-4-il)fenilo, 2-aminocarbonilindol-5-ilo, 3-aminocarbonilindol-5-ilo, morfolinilo, 2-(pirazol-4-il)tiazol-5-ilo, metilmorfolinilo o dimetilmorfolinilo.

En otro aspecto R^2 es (pirazol-3il)amino, hidroxipiperidinilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, azaindolilo, bencimidazol-5-ilo, 3-(pirazol-4-il)fenilo, 4-(pirazol-4-il)fenilo, 2-aminocarbonilindol-5-ilo, 3-aminocarbonilindol-5-ilo, 2-aminocarbonilindol-6-ilo, 3-aminocarbonilindol-6-ilo, morfolinilo, 2-(pirazol-4-il)tiazol-5-ilo o metilmorfolinilo.

Aún en otro aspecto R^2 es azaindolilo, indol-5-ilo, bencimidazolilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo o 4-hidroximetilfenilo

En otro aspecto R^2 es piridin-2-ilo.

En otro aspecto R^2 es 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo.

Aún en otro aspecto R^2 es 3-hidroximetilfenilo o 4-hidroximetilfenilo.

Aún en otro aspecto, R^2 es indol-5-ilo.

En un aspecto R^2 es morfolinilo.

En otro aspecto R^2 es morfolinilo, metilmorfolinilo o dimetilmorfolinilo.

R^3

En un aspecto de la invención R^3 es metilo

R^4

En un aspecto de la invención R^4 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^4 es hidrógeno.

R^5

En un aspecto de la invención R^5 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^5 es hidrógeno.

R^6

En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^6 es hidrógeno.

R^7

En un aspecto de la invención R^7 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^7 es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención, cuando R^6 es metilo, R^7 es metilo.

R^8

En un aspecto de la invención R^8 es hidrógeno o halo.

En otro aspecto R^8 es hidrógeno o fluoro.

En otro aspecto R^8 es hidrógeno.

R^9

En un aspecto de la invención R^9 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-4}alcoxi, amino, C_{1-4}alquilamino y bis(C_{1-4}alquil)amino.

En otro aspecto R^9 es hidrógeno o C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo.

En otro aspecto R^9 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

R^{10}

En un aspecto de la invención R^{10} es hidrógeno.

R^{11}

En un aspecto de la invención R^{11} es hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-4}alquilo, arilo y cicloheteroalquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre halo, hidroxi y ciano.

En otro aspecto R^{11} es hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido con hidroxi o ciano, fenilo o pirrolidinilo.

En otro aspecto R^{11} es hidrógeno o metilo.

R^{12}

En un aspecto de la invención R^{12} es hidrógeno o metilo.

En una clase particular de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

X es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CR^6CR^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^1Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$;

R^2 se selecciona entre arilo y heteroarilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 es metilo;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{11} y **R^{12}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{13} y **R^{14}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi,

haloC$_{1-6}$alquilo, haloC$_{1-6}$alcoxi, hidroxiC$_{1-6}$alquilo, hidroxiC$_{1-6}$alcoxi, C$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$alquilo, C$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$alcoxi, amino, C$_{1-6}$alquilamino y bis(C$_{1-6}$alquil)amino.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

X es un grupo de unión seleccionado entre -NR^{4}CR^{6}R^7-, -OCR^{6}R^7-, -SCR^{6}R^7-, -S(O)CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, -C(O)NR^{4}CR^{6}R^7-, -NR^{4}C(O)NR^{5}CR^{6}R^7-, -S(O)$_2$NR^{4}CR^{6}R^7, -C(O)NR^4- y -NR^{4}C(O)-.

^{1}**Y** es CR^8 e **Y**^{2} es N;

R^1 es un grupo seleccionado entre C$_{1-4}$alquilo, C$_{3-6}$cicloalquilo, arilo, C$_{3-6}$cicloalquilC$_{1-4}$alquilo, arilC$_{1-4}$alquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilC$_{1-4}$alquilo, heteroarilC$_{1-4}$alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, -OR^9, -COR^9, -CONR^{9}R^{10}, -NR^{9}R^{10} y -NR^{9}COR^{10}.

R^2 se selecciona entre arilo y heteroarilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, -R^{11}, -OR^{11}, -COR^{11}, -CONR^{11}R^{12} y -NR^{11}R^{12};

R^3 es metilo;

R^4 y **R**^{5} son independientemente hidrógeno o C$_{1-6}$alquilo;

R^6 y **R**^{7} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C$_{1-6}$alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C$_{1-6}$alquilo;

R^9 y **R**^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C$_{1-6}$alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C$_{1-6}$alquilo, C$_{1-6}$alcoxi, haloC$_{1-6}$alquilo, haloC$_{1-6}$alcoxi, hidroxiC$_{1-6}$alquilo, hidroxiC$_{1-6}$alcoxi, C$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$alquilo, C$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$alcoxi, amino, C$_{1-6}$alquilamino y bis(C$_{1-6}$alquil)amino;

R^{11} y **R**^{12} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C$_{1-6}$alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C$_{1-6}$alquilo, C$_{1-6}$alcoxi, haloC$_{1-6}$alquilo, haloC$_{1-6}$alcoxi, hidroxiC$_{1-6}$alquilo, hidroxiC$_{1-6}$alcoxi, C$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$alquilo, C$_{1-6}$alcoxiC$_{1-6}$alcoxi, amino, C$_{1-6}$alquilamino y bis(C$_{1-6}$alquil)amino;

R^{13} y **R**^{14} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C$_{1-6}$alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más

grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

X es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$;

^{1}Y es CH o CF e **Y^2** es N;

R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo y piraziniletilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NHCONHC_6H_5$, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ y $-CONHCH_3$;

R^2 se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, fenoxi, pirrolidinilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$;

R^3 es metilo;

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno o metilo;

R^7 es hidrógeno o metilo.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

X es un grupo de unión seleccionado entre $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

^{1}Y es CR^8 e **Y^2** es N;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-4}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, arilo, C_{3-6}cicloalquilC_{1-4}alquilo, arilC_{1-4}alquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilC_{1-4}alquilo, heteroarilC_{1-4}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos

sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$.

R^2 se selecciona entre arilo y heteroarilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}R^{12}$;

R^3 es metilo;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

R^9 y **R^{10}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{11} y **R^{12}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino;

R^{13} y **R^{14}** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino y bis(C_{1-6}alquil)amino.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

X es un grupo de unión seleccionado entre $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$;

^1Y es CH o CF e **Y^2** es N;

R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo y piraziniletilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes

seleccionados entre halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -$NHCONHC_6H_5$, -$NHCOCH_3$, -$CONH_2$ y -$CONHCH_3$;

$\mathbf{R^2}$ se selecciona entre morfolinilo, piperidinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, fenoxi, pirrolidinilo, -$CONH_2$, -$CONHCH_3$ y -$CON(CH_3)_2$;

$\mathbf{R^3}$ es metilo;

$\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o metilo;

$\mathbf{R^6}$ es hidrógeno o metilo;

$\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o metilo.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

X es un grupo de unión seleccionado entre -$S(O)_2CR^6R^7$- y -$C(O)NR^4$-;

$^1\mathbf{Y}$ es CH e $\mathbf{Y^2}$ es N;

$\mathbf{R^1}$ es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo y 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo;

$\mathbf{R^2}$ es (pirazol-3il)amino, hidroxipiperidinilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, azaindolilo, bencimidazol-5-ilo, 3-(pirazol-4-il)fenilo, 4-(pirazol-4-il)fenilo, 2-aminocarbonilindol-5-ilo, 3-aminocarbonilindol-5-ilo, 2-aminocarbonilindol-6-ilo, 3-aminocarbonilindol-6-ilo, morfolinilo, 2-(pirazol-4-il)tiazol-5-ilo o metilmorfolinilo;

$\mathbf{R^3}$ es metilo;

$\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o metilo;

$\mathbf{R^6}$ es hidrógeno o metilo;

$\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o metilo.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

$^1\mathbf{Y}$ es CH e $\mathbf{Y^2}$ es N;

R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo y 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo;

R^2 es (pirazol-3-il)amino, hidroxipiperidinilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, azaindolilo, bencimidazol-5-ilo, 3-(pirazol-4-il)fenilo, 4-(pirazol-4-il)fenilo, 2-aminocarbonilindol-5-ilo, 3-aminocarbonilindol-5-ilo, 2-aminocarbonilindol-6-ilo, 3-aminocarbonilindol-6-ilo, morfolinilo, 2-(pirazol-4-il)tiazol-5-ilo o metilmorfolinilo;

R^3 es metilo;

R^4 es hidrógeno o metilo;

R^6 es hidrógeno o metilo;

R^7 es hidrógeno o metilo; y

$-XR^1$ es un grupo seleccionado entre $-CH_2SO_2-R^1$ y $-C(CH_3)_2SO_2-R^1$ donde R^1 es metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo o fenilo; o

$-XR^1$ es $-NHCO-R^1$ donde R^1 es 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo o 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo.

Otro aspecto de la invención estipula un compuesto, o una combinación de compuestos, seleccionados entre cualquiera de los ejemplos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención estipula un compuesto, o una combinación de compuestos, seleccionados entre cualquiera de

N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-metoxibenzamida,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-3-metoxibenzamida,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-3-metoxibenzamida,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-6-metoxipiridina-3-carboxamida,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-2-metoxipiridina-4-carboxamida,

6-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]piridina-3-carboxamida,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-2-metoxibenzamida,

2-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]piridina-4-carboxamida,

N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-3-fluoro-4-metoxibenzamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-2-metoxipiridina-4-carboxamida,
6-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]piridina-3-carboxamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-2-metoxibenzamida,
2-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]piridina-4-carboxamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-3-fluoro-4-metoxibenzamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-(fenilcarbamoilamino)benzamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-(fenilcarbamoilamino)benzamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-metoxibenzamida,
2-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina,
1-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]piperidin-3-ol,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-morfolin-4-il-pirimidina,
3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-5,7-diazabiciclo [4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno,
5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-(Butan-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-(Butan-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-(Etilsulfonilmetil)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-N-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidina,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidina,
5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-3-carboxamida,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]pirimidina,
6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-3-carboxamida,

5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,

5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-benzoimidazol,

3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-5,7-diazabiciclo [4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno,

5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-indol,

4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-indol,

6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-indol,

4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,

5-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,

3-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-yl]-5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno,

6-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol, y

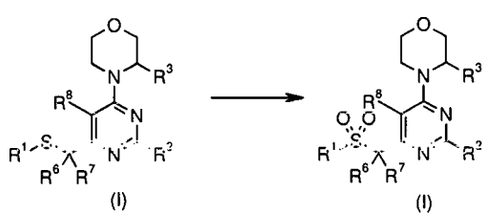
5-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzoimidazol,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertos aspectos de la invención como un compuesto de fórmula (I) para usar como un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas; o el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

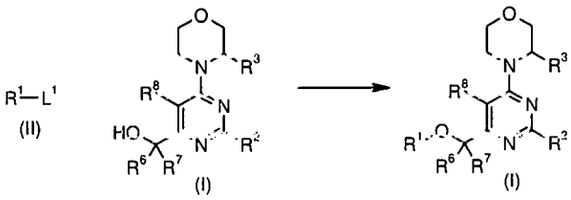
La invención también estipula procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de fórmula (I), donde X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, se puede preparar oxidando un compuesto de fórmula (I), donde X = SCR^6R^7-, por ejemplo usando Oxone® a temperatura ambiente en un sistema solvente mezclado de agua y etanol.

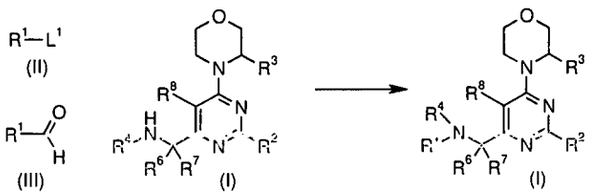


(I) (I)

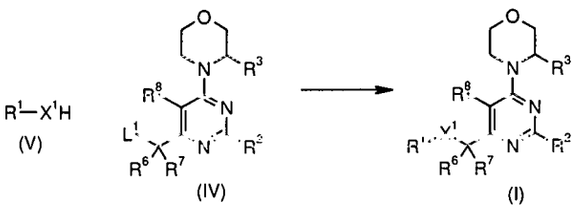
Un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = R^1OCR^6R^7$-, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = HOCR^6R^7$-, con un compuesto de fórmula (II), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina y un solvente como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



Un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7$-, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = HR^4NCR^6R^7$-, con un compuesto de fórmula (II), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo mesilo, etc.) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina y un solvente como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida; o mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = HR^4NCR^6R^7$-, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un reductor adecuado como $NaCNBH_3$.

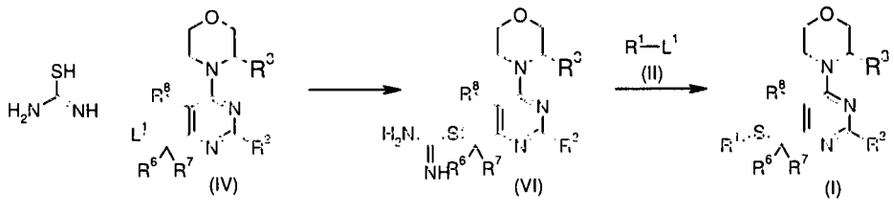


Un compuesto de fórmula (I), donde $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7$-, $-SCR^6R^7$-, $-OCR^6R^7$-, $-R^4NCR^6R^7$-, $-S(O)CR^6R^7$-, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), con un compuesto de fórmula (V) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina y un solvente como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

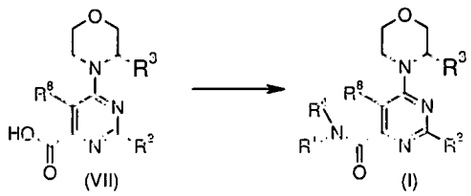


Un compuesto de fórmula (I), donde $X = -SCR^6R^7$-, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo,

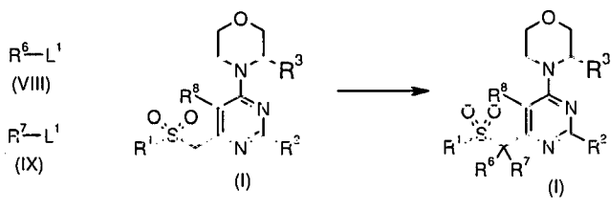
mesilo, etc.), con tiourea en un solvente adecuado como etanol para generar un compuesto de fórmula (VI) el cual se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada como hidróxido de sodio y un solvente como *N,N*-dimetilformamida.



Un compuesto de fórmula (I), donde X = $-R^4NC(O)-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una amina de fórmula R^1R^4NH después de la activación adecuada del ácido carboxílico por métodos bibliográficos conocidos como el uso de un agente acoplante como HATU o la conversión en un cloruro de acilo.

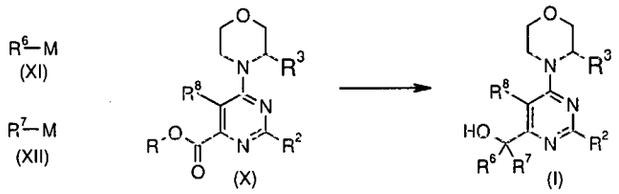


Un compuesto de fórmula (I), donde X = $-S(O)_2CR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (I), donde X = $-S(O)_2CH_2-$, con un compuesto de fórmula (VIII) seguido de la reacción con un compuesto de fórmula (IX), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), en presencia de la base adecuada como hidruro de sodio o *terl*-butóxido de potasio en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

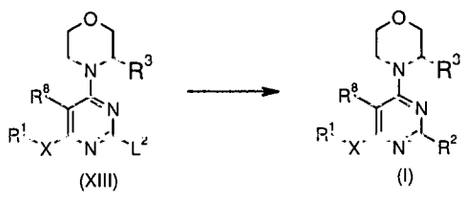


Un compuesto de fórmula (I), donde R^1X = $HOCR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X), con reactivos organometálicos adecuados de fórmula (XI) y fórmula (XII) con el reactivo de grignard en un solvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes entonces es posible usar técnicas bibliográficas conocidas como la conversión de un compuesto de fórmula (X) en la amida de Weinreb y la reacción con un

reactivo organometálico de fórmula (XI) y después la reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en un paso posterior.

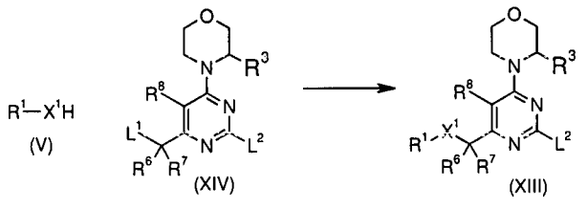


Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIII), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), con un reactivo organometálico adecuado (como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$, etc.) en presencia de un catalizador metálico adecuado (como paladio o cobre) en un solvente adecuado como 1,4-dioxano. Alternativamente, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIII), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), mediante la reacción con la amina, el alcohol o el tiol requeridos, en presencia de una base adecuada como carbonato de potasio en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.

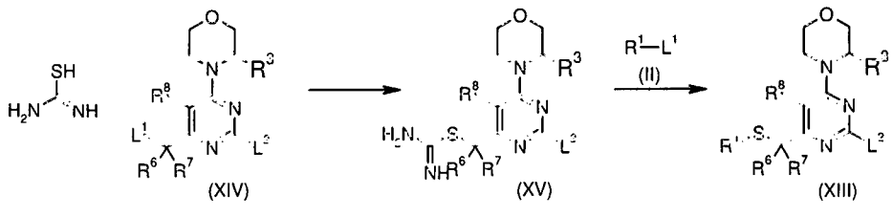


Se apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., o bien como las mencionadas antes o bien técnicas bibliográficas conocidas.

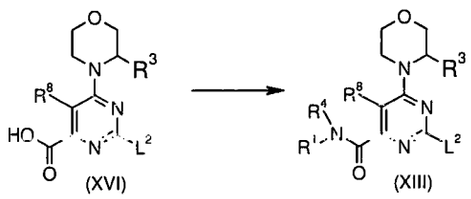
Un compuesto de fórmula (XIII), donde $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-R^4NCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), con un compuesto de fórmula (V) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina y un solvente como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



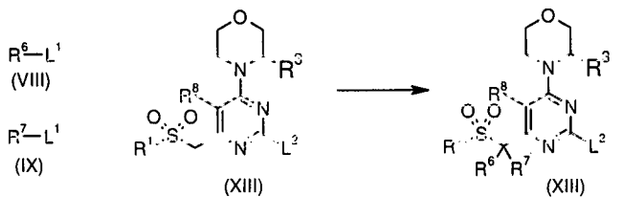
Un compuesto de fórmula (XIII), donde X = -SCR^{6}R^7-, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), con tiourea en un solvente adecuado como etanol para generar un compuesto de fórmula (XV) que posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada como hidróxido de sodio y un solvente como *N,N*-dimetilformamida.



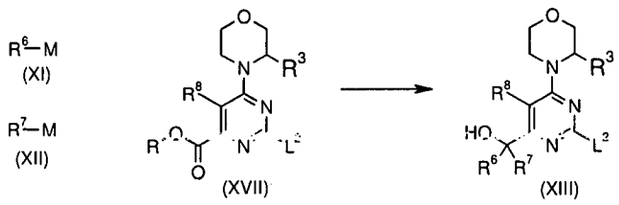
Un compuesto de fórmula (XIII), donde X = -R^{4}NC(O)-, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con una amina de fórmula R^{1}R^{4}NH después de la activación adecuada del ácido carboxílico por métodos bibliográficos conocidos como el uso de un agente acoplante como HATU o la conversión en un cloruro de acilo.



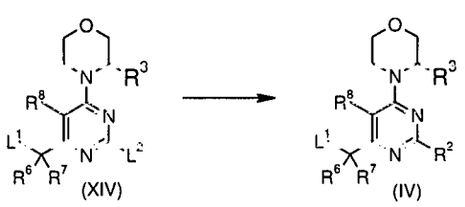
Un compuesto de fórmula (XIII), donde X = -S(O)$_2$CR^{6}R^7-, se puede preparar mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (XIII), donde X = -S(O)$_2$CH$_2$-, con un compuesto de fórmula (VIII) seguido de la reacción con un compuesto de fórmula (IX), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



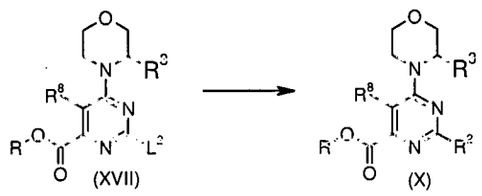
Un compuesto de fórmula (XIII), donde $R^1X = HOCR^6R^7$-, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII), con reactivos organometálicos adecuados de fórmula (XI) y fórmula (XII) como el reactivo de grignard en un solvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes entonces es posible usar técnicas bibliográficas conocidas como la conversión de un compuesto de fórmula (XVII) en la amida de Weinreb y la reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XI) y después la reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en un paso posterior.



Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.) y L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) con un reactivo organometálico adecuado (como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$, etc.) en presencia de un catalizador metálico adecuado (como paladio o cobre) en un solvente adecuado como 1,4-dioxano. Alternativamente, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), mediante la reacción con la amina, el alcohol o el tiol requeridos, en presencia de una base adecuada como carbonato de potasio en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.

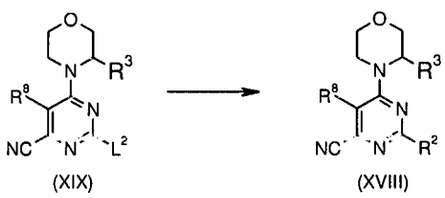


Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVII), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.) y R es un hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, con un reactivo organometálico adecuado (como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$, etc.) en presencia de un catalizador metálico adecuado (como paladio o cobre) en un solvente adecuado como 1,4-dioxano. Alternativamente, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (X) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVII), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), mediante la reacción con la amina, el alcohol o el tiol requeridos, en presencia de una base adecuada como carbonato de potacio en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



(XVII) (X)

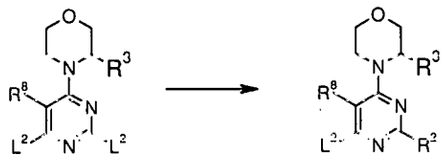
Un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), con un reactivo organometálico adecuado (como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$, etc.) en presencia de un catalizador metálico adecuado (como paladio o cobre) en un solvente adecuado como 1,4-dioxano. Alternativamente, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), mediante la reacción con la amina, el alcohol o el tiol requeridos, en presencia de una base adecuada como carbonato de potasio en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



(XIX) (XVIII)

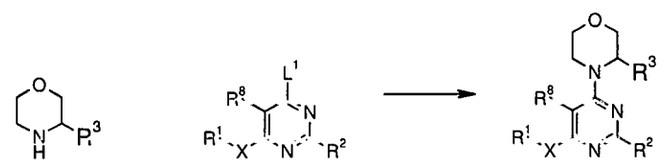
Un compuesto de fórmula (XX) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXI), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$,

etc.), con un reactivo organometálico adecuado (como el ácido borónico $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$, etc.) en presencia de un catalizador metálico adecuado (como paladio o cobre) en un solvente adecuado como 1,4-dioxano. Alternativamente, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (XX) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXI), donde L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), mediante la reacción con la amina, el alcohol o el tiol requeridos, en presencia de una base adecuada como carbonato de potasio en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



(XXI) (XX)

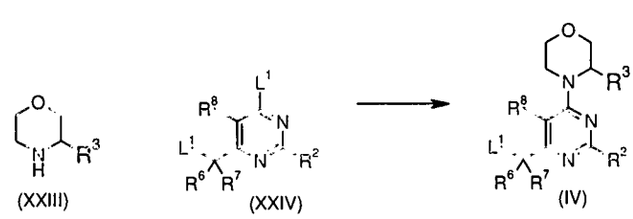
Un compuesto de fórmula (I), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



(XXIII) (XXII) (I)

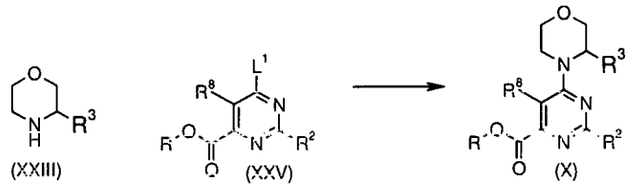
Se apreciará que un compuesto de fórmula (XXII) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (XXII) mediante técnicas como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., o bien como las mencionadas antes o bien técnicas bibliográficas conocidas.

Un compuesto de fórmula (IV), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



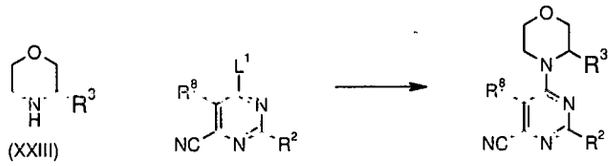
(XXIII) (XXIV) (IV)

Un compuesto de fórmula (X), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) y R es un hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXV) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



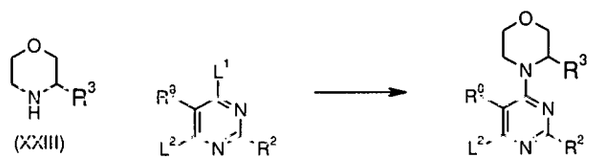
(XXIII) (XXV) (X)

Un compuesto de fórmula (XVIII), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



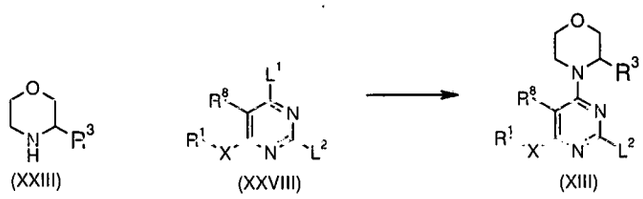
(XXIII) (XXVI) (XVIII)

Un compuesto de fórmula (XX), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



(XXIII) (XXVII) (XX)

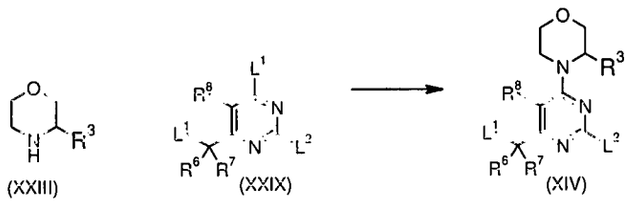
Un compuesto de fórmula (XIII), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVIII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



(XXIII) (XXVIII) (XIII)

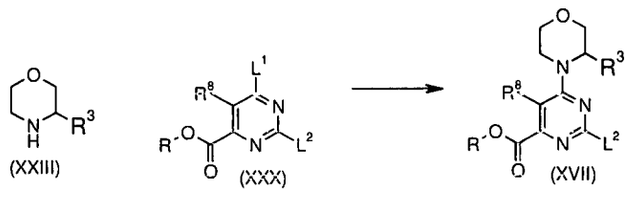
Se apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., o bien como las mencionadas antes o bien técnicas bibliográficas conocidas.

Un compuesto de fórmula (XIV), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



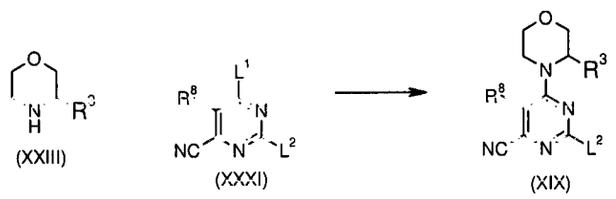
(XXIII) (XXIX) (XIV)

Un compuesto de fórmula (XVII), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.) y R es un hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.

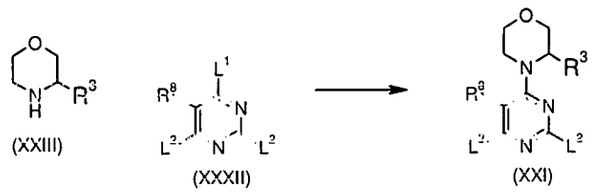


(XXIII) (XXX) (XVII)

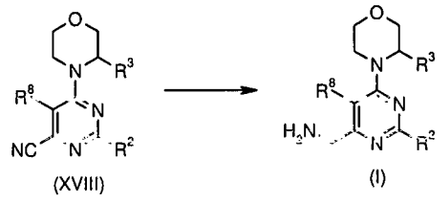
Un compuesto de fórmula (XIX), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



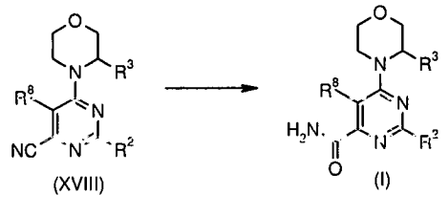
Un compuesto de fórmula (XXI), donde L^1 es un grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 grupo saliente (como halo, tosilo, mesilo, -SMe, $-S(O)_2Me$, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXXII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada como trietilamina en un solvente adecuado como *N,N*-dimetilformamida.



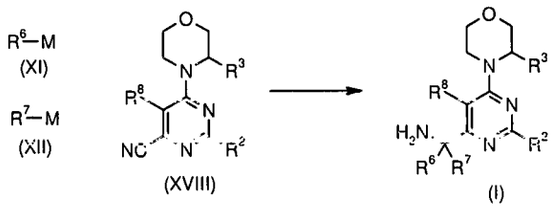
Un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = H_2NCH_2$-, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante una reducción como hidrogenación con hidrógeno gaseoso y un catalizador adecuado como paladio sobre carbón en un solvente adecuado como etanol.



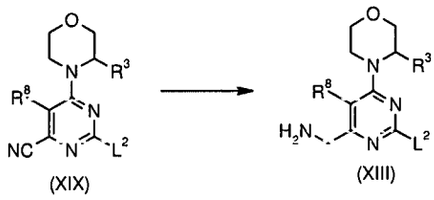
Un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = H_2NC(O)$-, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un solvente adecuado como una mezcla de agua y etanol.



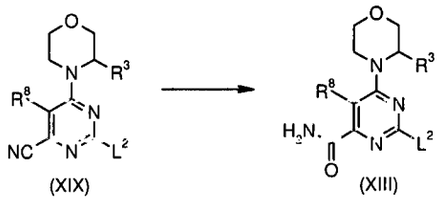
Un compuesto de fórmula (I), donde $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante reacción con reactivos organometálicos (XI) y (XII).



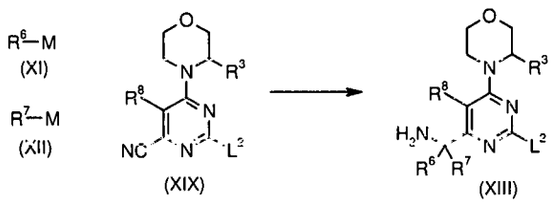
Un compuesto de fórmula (XIII), donde $R^1X = H_2NCH_2$-, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante una reducción como hidrogenación con hidrógeno gaseoso y un catalizador adecuado como paladio sobre carbón en un solvente adecuado como etanol.



Un compuesto de fórmula (XIII), donde $R^1X = H_2NC(O)$-, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un solvente adecuado como una mezcla de agua y etanol.



Un compuesto de fórmula (XIII), donde $R^1X = H_2NCR^6R^7$-, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante reacción con reactivos organometálicos (XI) y (XII).



Se apreciará que el grupo R^2 se puede introducir y posteriormente convertir en otro grupo de la fórmula R^2 en una etapa posterior de la síntesis usando métodos bibliográficos conocidos.

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes del anillo de los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generar mediante modificaciones convencionales de los grupos funcionales ya sea antes o inmediatamente después de los procesos mencionados previamente, y como tales están incluidas en el aspecto del proceso de la invención. Por ejemplo los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones de sustitución aromática estándar o mediante modificaciones convencionales de los grupos funcionales. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el área química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario o deseable proteger todos los grupos sensibles de los compuestos. Los casos en que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección, son conocidos por los expertos en la materia. Se pueden usar los grupos protectores convencionales de conformidad con la práctica estándar (por ilustración consulte T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De este modo, si los reactantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxi puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *terf*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo.

Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser eliminado por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de litio. Alternativamente, un grupo acilo como un grupo *terc*-butoxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo como un grupo benciloxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser eliminado por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores antedichos variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanoilo o aroilo puede ser eliminado por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de litio. Alternativamente, un grupo arilmetilo como un grupo bencilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación en un catalizador como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *terc*-butilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el área química.

Muchos de los productos intermedios definidos aquí son nuevos y se proporcionan como una característica adicional de la invención.

Ensayos biológicos

Los ensayos siguientes se pueden usar para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la quinasa mTOR, como inhibidores de la quinasa PI3, como inhibidores *in vitro* de la activación de las vías de señalización de la quinasa PI3 y como inhibidores *in vitro* de la proliferación de células de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468.

(a)(i) Ensayo *In Vitro* de la quinasa mTOR

El ensayo utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación mediante mTOR recombinante.

Un truncamiento C-terminal de mTOR que abarcaba los residuos de aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (EMEL N° de registro L34075) se expresó establemente como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 según describen Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable HEK293 etiquetada con FLAG mTOR (1362-2549) se mantuvo rutinariamente a 37 °C con 5% de CO_2 hasta una confluencia de 70-90% en medio de cultivo Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paicley, Reino Unido, N° de catálogo 41966-029) que contenía 10% de suero de feto de ternero inactivado por calor (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, N° de catálogo F0392), 1% de L-glutamina (Gibco, N° de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml de Geneticina (sulfato de G418; Invitrogen Limited, Reino Unido, N° de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular HEK293 de mamíferos, la proteína expresada se purificó usando la etiqueta para el epítopo FLAG utilizando técnicas de purificación corrientes.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua, según fue necesario, para dar un rango de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de 384 pocillos de bajo volumen (LV) de poliestireno blanco (Greiner Bio-one). Una mezcla de 30 µl de enzima mTOR recombinante purificada, sustrato peptídico biotinilado 1 µM (Biotina-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) y una

solución amortiguadora [que comprendía tampón Tris-HCl de pH 7.4 (50 mM), EGTA (0.1 mM), albúmina de suero bovino (0.5 mg/mL), DTT (1.25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos.

Los pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon usando 5% de DMSO en vez del compuesto de prueba. Los pocillos de control que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida se crearon agregando EDTA (83 mM) en vez del compuesto de prueba. Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0.5 mg/mL) y tampón Tris-HCl de pH7.4 (50 mM) que contenía anticuerpo monoclonal anti-quinasa p70 S6 (T389) 1A5 (Cell Signalling Technology, N° de catálogo 9206B) y se agregaron perlas dadoras de estreptavidina y perlas aceptoras de proteína A, AlphaScreen (200 ng; Perkin Elmer, N° de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 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 Envision.

Se formó péptido biotinilado fosforilado *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que se asocia con las perlas dadoras de estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el anticuerpo monoclonal anti-quinasa p70 S6 (T389) 1A5 que se asocia con las perlas aceptoras de proteína A Alphascreen. Al excitar con luz láser a 680 nm, el complejo perla dadora:perla aceptora produce una señal que se puede medir. En consecuencia, la presencia de actividad de la quinasa mTOR produce una señal en el ensayo. En presencia de un inhibidor de la quinasa mTOR, la intensidad de la señal se reduce.

La inhibición de la enzima mTOR para un compuesto dado de prueba se expresó como un valor de CI_{50}.

(a)(ii) Ensayo *In Vitro* de la quinasa mTOR (Echo)

El ensayo utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación mediante mTOR recombinante.

Un truncamiento C-terminal de mTOR que abarcaba los residuos de aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (EMBL N° de registro L34075) se expresó establemente como una fusión

etiquetada con FLAG en células HEK293 según describen Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable HEK293 etiquetada con FLAG mTOR (1362-2549) se mantuvo rutinariamente a 37 °C con 5% de CO_2 hasta una confluencia de 70-90% en medio de cultivo Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, N° de catálogo 41966-029) que contenía 10% de suero de feto de ternero inactivado por calor (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, N° de catálogo F0392), 1% de L-glutamina (Gibco, N° de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml de Geneticina (sulfato de G418; Invitrogen Limited, Reino Unido, N° de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular HEK293 de mamíferos, la proteína expresada se purificó usando la etiqueta para el epítopo FLAG utilizando técnicas de purificación corrientes.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron con agua DMSO, según fue necesario, para dar un rango de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron distribuyeron acústicamente alícuotas (120 nl 2 µl) de cada dilución de compuesto usando un Labcyte Echo 550 en un pocillo de una placa Greiner de 384 pocillos de bajo volumen (LV) de poliestireno blanco (Greiner Bio-one). Una mezcla de 1230 µl de enzima mTOR recombinante purificada, sustrato peptídico biotinilado 1 µM (Biotina-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH_2; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) y una solución amortiguadora [que comprendía tampón Tris-HCl de pH 7.4 (50 mM), EGTA (0.1 mM), albúmina de suero bovino (0.5 mg/mL), DTT (1.25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se incubó a temperatura ambiente durante 12090 minutos.

Los pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon usando 1005% de DMSO en vez del compuesto de prueba. Los pocillos de control que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida se crearon agregando compuesto LY294002EDTA (100 µM 83 mM). Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 510 µl de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0.5 mg/mL) y tampón Tris-HCl de pH7.4 (50 mM) que contenía anticuerpo monoclonal anti-quinasa p70 S6 (T389) 1A5 (Cell Signalling Technology, N° de catálogo 9206B) y se agregaron perlas dadoras de estreptavidina y perlas aceptoras de proteína A, AlphaScreen (200 ng; Perkin Elmer, N° de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante toda la noche 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 Envision.

Se formó péptido biotinilado fosforilado *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que se asocia con las perlas dadoras de estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el anticuerpo monoclonal anti-quinasa p70 S6 (T389) 1A5 que se asocia con las perlas aceptoras de proteína A Alphascreen. Al excitar con luz láser a 680 nm, el complejo perla dadora:perla aceptora produce una señal que se puede medir. En consecuencia, la presencia de actividad de la quinasa mTOR produce una señal en el ensayo. En presencia de un inhibidor de la quinasa mTOR, la intensidad de la señal se reduce.

La inhibición de la enzima mTOR para un compuesto dado de prueba se expresó como un valor de CI_{50}.

(b)(i) Ensayo *In Vitro* de la enzima PI3K

El ensayo utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación del lípido PI(4,5)P2 por las enzimas PI3K recombinantes tipo I.

Se aislaron fragmentos de ADN que codifican las subunidades catalítica y reguladora de PI3K humana de genotecas de ADNc, usando técnicas de biología molecular corrientes y de clonación por PCR. Los fragmentos de ADN seleccionados se usaron para generar vectores de expresión de baculovirus. En particular, el ADN completo de cada una de las isoformas p110 de PI3K tipo Ia humana, p110α, p110β y p110δ (EMBL N° de registro HSU79143, S67334, Y10055 para p110α, p110β y p110δ respectivamente) se subclonó en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, Reino Unido). El vector es una versión adaptada para Gateway de Fastbac1 que contenía una etiqueta para el epítopo 6-His. Una forma truncada de la isoforma p110γ de PI3K tipo Ib humana correspondiente a los residuos de aminoácidos 144-1102 (EMBL N° de registro X8336A) y la subunidad reguladora completa p85α humana (EMBL N° de registro HSP13KIN) también se sublonaron en el vector pFastBac1 que contenía una etiqueta para el epítopo 6-His. Los constructos p110 tipo Ia se coexpresaron con la subunidad reguladora p85α. Luego de la expresión en el sistema de baculovirus usando técnicas de expresión de baculovirus corrientes, las proteínas expresadas se purificaron usando la etiqueta para el epítopo His con técnicas de purificación corrientes.

El ADN correspondiente a los aminoácidos 263 a 380 del dominio (Grp1) PH del receptor general para fosfoinosítidos humano se aisló de una genoteca usando técnicas de biología molecular corrientes y de clonación por PCR. El fragmento de ADN resultante se subclonó en un vector de expresión pGEX 4T1 de *E. coli* que contenía una etiqueta para el epítopo GST (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, Reino Unido) según describen Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). El dominio Grp1 PH etiquetado con GST se expresó y purificó usando técnicas corrientes.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua, según fue necesario, para dar un rango de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de 384 pocillos de bajo volumen (LV) de poliestireno blanco (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, Reino Unido , N° de registro 784075). Una mezcla de cada enzima PI3K recombinante purificada seleccionada (15 ng), sustrato DiC8-PI(4,5)P2 (40 µM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, EE.UU., N° de catálogo 901), adenosina trifosfato (ATP; 4 µM) y una solución amortiguadora [que comprendía tampón Tris-HCl de pH 7.6 (40 mM, 10 µl), 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS; 0.04%), ditiotreitol (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Los pocillos de control que produjeron una señal mínima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon usando 5% de DMSO en vez del compuesto de prueba. Los pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la enzima totalmente inhibida se crearon agregando wortmanina (6 µM; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, Reino Unido, N° de catálogo 681675) en vez del compuesto de prueba. Estas soluciones de ensayo también se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (100 mM), albúmina de suero bovino (BSA, 0.045 %) y tampón Tris-HCl de pH 7.6 (40 mM).

Se agregaron DiC8-PI (3,4,5)P3 biotinilado (50 nM; Cell Signals Inc., N° de catálogo 107), proteína GST-Grp1 PH recombinante purificada (2.5 nM) y perlas dadoras y aceptoras Anti-GST AlphaScreen (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, Reino Unido, N° de catálogo 6760603M) y las placas de ensayo se dejaron durante

aproximadamente 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 con dominio GST-Grp1 PH que se asocia con las perlas dadoras Anti-GST AlphaScreen forma un complejo con el PI(3,4,5)P3 biotinilado que se asocia con las perlas aceptoras de estreptavidina Alphascreen. El PI(3,4,5)P3 producido enzimáticamente compite con el PI(3,4,5)P3 biotinilado por la unión a la proteína con dominio PH. Al excitar con luz láser a 680 nm, el complejo perla dadora:perla aceptora produce una señal que se puede medir. En consecuencia, la actividad de la enzima PI3K para formar PI(3,4,5)P3 y la subsiguiente competencia con el PI(3,4,5)P3 biotinilado produce una señal reducida. En presencia de un inhibidor de la enzima PI3K, se recupera la intensidad de la señal.

La inhibición de la enzima PI3K para un compuesto de prueba dado se expresó como un valor de CI_{50}.

(b)(ii) Ensayo *In Vitro* de la enzima PI3K (Echo)

El ensayo utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación del lípido PI(4,5)P2 por las enzimas PI3K recombinantes tipo I.

Se aislaron fragmentos de ADN que codifican las subunidades catalítica y reguladora de PI3K humana de genotecas de ADNc, usando técnicas de biología molecular corrientes y de clonación por PCR. Los fragmentos de ADN seleccionados se usaron para generar vectores de expresión de baculovirus. En particular, el ADN completo de cada una de las isoformas p110 de PI3K tipo Ia humana, p110α, p110β y p110δ (EMBL Nº de registro HSU79143, S67334, Y10055 para p110α, p110β y p110δ respectivamente) se subclonó en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, Reino Unido). El vector es una versión adaptada para Gateway de Fastbac1 que contenía una etiqueta para el epítopo 6-His. Una forma truncada de la isoforma p110γ de PI3K tipo Ib humana correspondiente a los residuos de aminoácidos 144-1102 (EMBL Nº de registro X83368A) y la subunidad reguladora completa p85α humana (EMBL Nº de registro HSP13KIN) también se subclonaron en el vector pFastBac1 que contenía una etiqueta para el epítopo 6-His. Los constructos p110 tipo Ia se coexpresaron con la subunidad reguladora p85α. Luego de la expresión en el sistema de

baculovirus usando técnicas de expresión de baculovirus corrientes, las proteínas expresadas se purificaron usando la etiqueta para el epítopo His con técnicas de purificación corrientes.

El ADN correspondiente a los aminoácidos 263 a 380 del dominio (Grp1) PH del receptor general para fosfoinosítidos humano se aisló de una genoteca usando técnicas de biología molecular corrientes y de clonación por PCR. El fragmento de ADN resultante se subclonó en un vector de expresión pGEX 4T1 de *E. coli* que contenía una etiqueta para el epítopo GST (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, Reino Unido) según describen Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). El dominio Grp1 PH etiquetado con GST se expresó y purificó usando técnicas corrientes.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron con DMSO agua, según fue necesario, para dar un rango de concentraciones finales de ensayo. Se distribuyeron acústicamente alícuotas (120 nl 2 µl) de cada dilución de compuesto usando un Labcyte Echo 550 en un pocillo de una placa Greiner de 384 pocillos de bajo volumen (LV) de poliestireno blanco (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, Reino Unido , N° de registro 784075). Una mezcla de cada enzima PI3K recombinante purificada seleccionada (15 ng), sustrato DiC8-PI(4,5)P2 (40 µM; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, EE.UU., N° de catálogo 901), adenosina trifosfato (ATP; 4 µM) y una solución amortiguadora [que comprendía tampón Tris-HCl de pH 7.6 (40 mM, 10 µl), 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS; 0.04%), ditiotreitol (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] se incubó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Los pocillos de control que produjeron una señal mínima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon usando 1005% de DMSO en vez del compuesto de prueba. Los pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la enzima totalmente inhibida se crearon agregando wortmanina (6 µM; Calbiochem / Merck Biosciences, Padge Road, Beeston, Nottingham, Reino Unido, N° de catálogo 681675) en vez del compuesto de prueba. Estas soluciones de ensayo también se incubaron en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (100 mM), albúmina de suero bovino (BSA, 0.045 %) y tampón Tris-HCl de pH 7.6 (40 mM).

Se agregaron DiC8-PI (3,4,5)P3 biotinilado (50 nM; Cell Signals Inc., N° de catálogo 107), proteína GST-Grp1 PH recombinante purificada (2.5 nM) y perlas dadoras y aceptoras Anti-GST AlphaScreen (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, Reino Unido, N° de catálogo 6760603M) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 5 horas a toda la noche 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 de PI(4,5)P2 mediada por PI3K. La proteína con dominio GST-Grp1 PH que se asocia con las perlas dadoras Anti-GST AlphaScreen forma un complejo con el PI(3,4,5)P3 biotinilado que se asocia con las perlas aceptoras de estreptavidina Alphascreen. El PI(3,4,5)P3 producido enzimáticamente compite con el PI(3,4,5)P3 biotinilado por la unión a la proteína con dominio PH. Al excitar con luz láser a 680 nm, el complejo perla dadora:perla aceptora produce una señal que se puede medir. En consecuencia, la actividad de la enzima PI3K para formar PI(3,4,5)P3 y la subsiguiente competencia con el PI(3,4,5)P3 biotinilado produce una señal reducida. En presencia de un inhibidor de la enzima PI3K, se recupera la intensidad de la señal.

La inhibición de la enzima PI3K para un compuesto de prueba dado se expresó como un valor de CI_{50}.

(c) Ensayo *In Vitro* de fosfo-Ser473 Akt

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación de la Serina 473 en Akt evaluada usando la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), se puede usar un lector de placas para cuantificar rápidamente características de las imágenes generadas mediante barrido con láser.

Una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, N° de catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente a 37 °C con 5% de CO_2 hasta una confluencia de 70–90% en DMEM que contenía 10% de FCS inactivado por calor y 1% de L-glutamina.

Para el ensayo, las células se extrajeron del matraz de cultivo usando 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, EE.UU.; N° de catálogo AT104) usando métodos estándar de cultivo tisular y se resuspendieron en medio para dar 1.7×10^5 células por mL. Se sembraron alícuotas (90 µl) en cada uno de los 60 pocillos internos de una placa de 96 pocillos Packard (PerkinElmer, Boston, MA, EE.UU.; N° de catálogo 6005182) para

dar una densidad de ~15000 células por pocillo. Se colocaron alícuotas (90 µl) de medio de cultivo en los pocillos externos para evitar los efectos de borde. Las células se incubaron durante toda la noche a 37 °C con 5% de CO_2 para permitir que se adhirieran.

El día 2, las células se trataron con los compuestos de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37 °C con 5% de CO_2. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en serie con medio de cultivo, según fue necesario, para dar un rango de concentraciones que fueron 10 veces las concentraciones de prueba finales requeridas. Se colocaron alícuotas (10 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo (por triplicado) para dar las concentraciones finales requeridas. Como control de la respuesta mínima, cada placa contenía pocillos que tenían una concentración final de 100 µM de LY294002 (Calbiochem, Beeston, Reino Unido, N° de catálogo 440202). Como control de la respuesta máxima, los pocillos contenían 1% de DMSO en vez del compuesto de prueba. Luego de la incubación, el contenido de las placas se fijó mediante tratamiento con una solución de formaldehído acuoso al 1.6% (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, N° de catálogo F1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

Todos los pasos subsiguientes de aspiración y lavado se llevaron a cabo usando un lavador de placas de 96 pocillos Tecan (velocidad de aspiración 10 mm/s). Se eliminó la solución de fijación y el contenido de las placas se lavó con solución salina amortiguada con fosfato (PBS; 50 µl; Gibco, N° de catálogo 10010015). El contenido de las placas se trató durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (50 µl) de un tampón de permeabilización celular que consistía en una mezcla de PBS y 0.5% de Tween-20. Se eliminó el tampón de 'permeabilización' y los sitios de unión no específicos se bloquearon mediante tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (50 µl) de un tampón de bloqueo que consistía en 5% de leche descremada seca ['Marvel' (marca registrada); Premier Beverages, Stafford, Reino Unido] en una mezcla de PBS y 0.05% de Tween-20. Se eliminó el tampón 'de bloqueo' y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con una solución de anticuerpo anti fosfo-Akt (Ser473) de ratón (50 µl por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, Reino Unido, N° de catálogo 9277) que había sido diluida 1:500 en tampón 'de bloqueo'.

Las células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y 0.05% de Tween-20. A continuación las célular se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo

de cabra anti-IgG de conejo marcado con Alexafluor 488 (50 µl por pocillo, sondas moleculares, Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, N° de catálogo A11008) que había sido diluido con tampón de "bloqueo" 1:500. Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y 0.05% de Tween-20. Se agregó una alícuota de PBS (50 µl) a cada pocillo y las placas se sellaron con sellador para placas negras y se detectó y analizó la señal de fluorescencia.

Se analizaron los datos de respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto y el grado de inhibición de la Serina 473 en Akt se expresó como un valor de CI_{50}.

(d) Ensayo *In Vitro* de proliferación de células de adenocarcinoma de mamá humano MDA-MB-468

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la proliferación celular evaluada usando la tecnología Cellomics Arrayscan. Una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, N° de catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente como se describe en este documento en el ensayo biológico (b).

Para el ensayo de proliferación, se extrajeron las células del matraz de cultivo usando Accutase y se sembraron en los 60 pocillos internos de una placa de 96 pocillos negra Packard a una densidad de 8000 células por pocillo en 100 µl medio de cultivo completo. Los pocillos externos contenían 100 µl de PBS estéril. Las células se incubaron durante toda la noche a 37 °C con 5% de CO_2 para permitir que se adhirieran.

El día 2, las células se trataron con los compuestos de prueba y se incubaron durante 48 horas a 37 °C con 5% de CO_2. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en serie con medio, según fue necesario, para dar un rango de concentraciones de prueba. Se colocaron alícuotas (50 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo y las células se incubaron durante 2 días a 37 °C con 5% de CO_2. Cada placa contenía pocillos de control sin compuesto de prueba.

El día 4, se agregó reactivo de marcado BrdU (Sigma, N° de catálogo B9285) a una concentración final de 1:1000 y las células se incubaron durante 2 horas a 37 °C. Se eliminó el medio y las células de cada pocillo se fijaron mediante tratamiento con 100 µl de una mezcla de etanol y ácido acético glacial (90% de etanol, 5% de ácido acético glacial y 5% de agua) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células de cada pocillo se lavaron dos

veces con PBS (100 µl). Se agregó ácido clorhídrico acuoso (2 M, 100 µl) a cada pocillo. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, las células se lavaron dos veces con PBS. Se agregó peróxido de hidrógeno (3%, 50 µl; Sigma, N° de catálogo H1009) a cada pocillo. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron nuevamente con PBS.

Se detectó la incorporación de BrdU mediante incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo anti-BrdU de ratón (50 µl; Caltag, Burlingame, CA, EE.UU.; N° de catálogo MD5200) que se diluyó 1:40 con PBS que contenía 1% de BSA y 0.05% de Tween-20. Se eliminó el anticuerpo sin unir, 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 0.05% de tampón Tween-20 que contenía una dilución 1:1000 de anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con Alexafluor 488. Para la visualización del núcleo de las células, se agregó una dilución 1:1000 de tintura de Hoechst (Molecular Probes, N° de catálogo H3570). Cada placa se lavó su vez con PBS. A continuación, se agregó PBS (100 µl) a cada pocillo y las placas se analizaron usando un Cellomics arrayscan para evaluar la cantidad total de células y la cantidad de células positivas para BrdU.

Se analizaron los datos de respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto y el grado de inhibición del crecimiento de células MDA-MB-468 se expresó como un valor de CI_{50}.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) varían, como era de esperar, con los cambios estructurales, en general, se cree que la actividad que poseen los compuestos de fórmula (I) se puede demostrar a las concentraciones o dosis siguientes en una o más de las pruebas (a) a (d) anteriores -

Prueba (a)(i):- CI_{50} en función de la quinasa mTOR a una concentración menor de 10 µM, en particular 0.001 - 0.5 µM para muchos compuestos; para el ejemplo 35 la CI_{50} se midió en dos ocasiones, los valores fueron 0.566 y 0.404 µM.

Prueba (b)(i):- CI_{50} en función de PI3K p110γ tipo Ib humana a una concentración menor de 10 µM, en particular 0.001 - 0.5 µM para muchos compuestos; y CI_{50} en función de PI3K p110α tipo Ia humana a una concentración menor de 10 µM, en particular 0.001 - 0.5 µM para muchos compuestos;

para el ejemplo 35 la CI_{50} se midió en dos ocasiones, los valores fueron 37 y >127 µM.

Prueba (c):- CI_{50} en función de la Serina 473 en Akt a una concentración menor de 10 µM, en particular 0,1 - 20 µM para muchos compuestos; para el ejemplo 35 la CI_{50} se midió en una ocasión, el valor fue 3357 µM.

Prueba (d):- CI_{50} a una concentración menor de 20 µM.

Los ejemplos siguientes se probaron en el ensayo enzimático Prueba (a)(i):

Nº de ej.	Prueba (a)(i) CI_{50} (µM)	Nº de ej.	Prueba (a)(i) CI_{50} (µM)	Nº de ej.	Prueba (a)(i) CI_{50} (µM)
1	4.65	17	9.39	33	0.154
2	0.236	18	1.12	34	0.573
3	0.234	19	0.181	35	0.478
4	0.442	20	1.65	36	1.64
5	0.364	21	2.3	37	0.336
6	2.68	22	1.7	38	5.35
7	2.84	23	0.0377	39	0.192
8	1.78	24	0.303	40	0.588
9	0.894	25	0.385	41	0.117
10	26.4	26	1.38	42	0.335
11	3.58	27	1.17	43	0.88
12	4	28	0.626	44	0.366
13	1.58	29	0.351	45	0.119
14	0.886	30	0.897	46	0.932
15	9.55	31	0.99	47	0.512
16	2.47	32	0.437	48	0.108

En algunos casos, estos valores pueden representar el promedio de dos o más mediciones.

A modo de comparación, el compuesto morfolina sin sustituir correspondiente (R^3 es hidrógeno) tiene los datos siguientes: Prueba (a) 2.007 y 0.650 µM; Prueba (b) 131.992, 11.134, 79.939, 31.705 y 32.644 µM; Prueba (c) 16.170 µM.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos en que poseen actividad farmacológica. En particular, los compuestos de la presente invención modulan (en particular,

inhiben) la quinasa mTOR y/o las enzimas fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), como las enzimas PI3K clase Ia (p. ej. PI3Kalpha, PI3Kbeta y PI3Kdelta) y la enzima PI3K clase Ib (PI3Kgamma). Más particularmente los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) la quinasa mTOR. Más particularmente los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) una o más enzimas PI3K. Las propiedades inhibitorias de los compuestos de fórmula (I) se pueden demostrar usando los procedimientos de prueba establecidos en este documento y en la sección experimental. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) pueden ser utilizados en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en animales humanos y no humanos que son mediadas por la quinasa mTOR y/o una o más enzimas PI3K, y en particular por la quinasa mTOR.

La invención también estipula una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos bien conocidos en el área. Por consiguiente, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, saborizantes, y/o conservantes.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía específica de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 1 mg y 1 g de principio activo (más adecuadamente entre 1 y 250 mg, por ejemplo entre 1 y 100 mg)

mezclada con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 98 por ciento del peso de toda la composición.

El tamaño de la dosis con propósito terapéutico o profiláctico de un compuesto de fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios bien conocidos de la medicina.

Al usar un compuesto de fórmula (I) para propósitos terapéuticos o profilácticos se administrará generalmente de modo que se reciba una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, administrada si fuera necesario en dosis fraccionadas. En general, cuando se emplee una vía parenteral se administrarán dosis menores. Por consiguiente, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para administración por inhalación, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Típicamente, cada unidad de la forma farmacéutica contendrá aproximadamente de 10 mg a 0.5 g de un compuesto de este invención.

Según se indica aquí, se sabe que la quinasa mTOR y las enzimas PI3K tienen papeles en la tumorigénesis así como en otras varias enfermedades. Hemos encontrado que los compuesto de fórmula (I) poseen una potente actividad antitumoral que se cree que se obtiene por medio de la inhibición de la quinasa mTOR y/o de una o más de las enzimas PI3K.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención son valiosos como antitumorales. Particularmente, los compuestos de la presente invención son valiosos como agentes antiproliferativos, apoptóticos y/o anti-invasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades con tumores sólidos y/o líquidos. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de mTOR y/o una o más de las enzimas PI3K como las enzimas PI3K clase Ia y la enzima PI3K clase Ib. Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son mediados sólo o en parte por mTOR y/o una o más de las enzimas PI3K como las enzimas PI3K clase Ia y la enzima PI3K clase Ib. Los compuestos pueden por lo tanto usarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima mTOR en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento. Ciertos compuestos se pueden usar para producir un efecto

inhibitorio de las enzimas PI3K en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

Como se indica en este documento, los inhibidores de la quinasa mTOR y/o una o más enzimas PI3K, deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y en particular tumores sólidos como carcinomas y sarcomas, y en las leucemias y neoplasias linfoides, y en particular para el tratamiento, por ejemplo, del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata, y del cáncer de conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva, y de leucemias [incluso la leucemia linfocítica aguda (LLA) y la leucemia mielógena crónica (LMC)], mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar como un medicamento en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en un animal de sangre caliente como un ser humano, como un agente anti-invasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa como el cáncer.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en un animal de sangre caliente como un ser humano, como un agente anti-invasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa como el cáncer.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para producir un efecto anti-invasivo mediante la contención y/o el tratamiento de una enfermedad con tumor sólido en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula **(I)** o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en la prevención o el tratamiento

de una enfermedad proliferativa como el cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad proliferativa como el cáncer en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de la quinasa mTOR y/o una o más enzimas PI3K (como las enzimas PI3K de la clase Ia o la enzima de la clase Ib) que participan en los pasos de transducción de la señal que conducen a la proliferación, supervivencia, capacidad de invasión y migratoria de las células tumorales.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de la quinasa mTOR y/o una o más enzimas PI3K (como las enzimas PI3K de la clase Ia o la enzima de la clase Ib) que participan en los pasos de transducción de la señal que conducen a la proliferación, supervivencia, capacidad de invasión y migratoria de las células tumorales.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para la prevenciòn o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de la quinasa mTOR y/o una o más enzimas PI3K (como las enzimas PI3K de la clase Ia o la enzima de la clase Ib) que participan en los pasos de transducción de la señal que conducen a la proliferación, supervivencia, capacidad de invasión y migratoria de las células tumorales, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fòrmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en la provisión de un efecto inhibitorio de la quinasa a mTOR y/o un efecto inhibitorio de las enzimas PI3K (como un efecto inhibitorio de las enzimas PI3K clase Ia o la enzima PI3K clase Ib).

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en la provisión de un efecto inhibitorio de la quinasa a mTOR y/o un efecto inhibitorio de las enzimas PI3K (como un efecto inhibitorio de las enzimas PI3K clase Ia o la enzima PI3K clase Ib).

De acuerdo con otro aspecto de la invención también se estipula un método para proprocionar un efecto inhibitorio de la quinasa a mTOR y/o un efecto inhibitorio de las enzimas PI3K (como un efecto inhibitorio de las enzimas PI3K clase Ia o la enzima PI3K clase Ib), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en el tratamiento de tumores sólidos como carcinomas y sarcomas y las leucemias y neoplasias linfoides.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, para usar en el tratamiento del cáncer de conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva, y de leucemias (incluso LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este

documento, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de tumores sólidos como carcinomas y sarcomas y las leucemias y neoplasias linfoides.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula el uso un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula el uso un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer de conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva, y de leucemias (incluso LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un método para tratar cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares en un animal de sangre caliente como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un método para tratar tumores sólidos como carcinomas y sarcomas y las leucemias y neoplasias linfoides en un animal de sangre caliente como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un método para tratar el cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (inclusive carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioalveolar) y de próstata en un animal de

sangre caliente como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento.

De acuerdo con otra característica de la invención se estipula un método para tratar el cáncer de conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva, y leucemias (incluso LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas en un animal de sangre caliente como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en este documento.

Como se indicó aquí, los efectos *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del organismo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula (I).

La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica o formulación que comprenda un compuesto de fórmula (I) se administra simultáneamente o consecutivamente o como una preparación combinada con otro tratamiento para usar en el control de enfermedades oncológicas.

En particular, el tratamiento definido aquí se puede aplicar como la única terapia o puede incluir, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. En consecuencia, los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer.

Los agentes adecuados para usar en combinación incluyen:-

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como los que se usan en oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como paclitaxel y taxotere); e inhibidores de la

topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

(ii) citostáticos como los antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de los receptores de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa como finasteride;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de la quinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metifenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), e inhibidores de la metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa);

(iv) Inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos anti-factor de crecimiento y anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]); dichos inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR de tirosina quinasas 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 la tirosina quinasa erbB2 como lapatinib), inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas como imatinib, inhibidores de las serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf como los inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de la señalización celular a través de quinasas MEK y/o AKT;

(v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) y los inhibidores del receptor tirosin quinasa del VEGF 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 actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$ y angiostatina)];

(vi) agentes para daño vascular como combretastatin A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a los blancos indicados antes, como ISIS 2503, un agente antisentido anti-ras;

(viii) métodos de genoterapia, inclusive los métodos para remplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen) métodos como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerabilidad del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia; y

(ix) métodos inmunoterápicos, incluidos métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

La invención se explicará ahora más detalladamente por referencia a los ejemplos ilustrativos siguientes.

A menos que se indique algo diferente, los materiales de partida se adquirieron en el comercio. Todos los solventes y reactivos comerciales tenían calidad analítica y se usaron como se recibieron.

En los ejemplos los espectros ^{1}H NMR se registraron en un instrumento Bruker DPX 300 (300 MHz), Bruker DRX 400 (400 MHz) o en un instrumento Bruker DRX 500 (500 MHz). Los picos centrales de cloroformo-d (δ_H 7.27 ppm), dimetilsulfóxido-d_6 (δ_H 2.50 ppm) o acetona-d_6 (δ_H 2.05 ppm) se utilizaron como referencias internas. Se utilizaron las abreviaturas siguientes: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br = ancho.

Se llevó a cabo una cromatografía en columna usando gel de sílice (0.04-0.063 mm, Merck). En general se usó una columna Kromasil KR-100-5-C18 de fase reversa (250 x 20 mm, Akzo Nobel) para la HPLC preparativa con mezclas de acetonitrilo y agua [que contenían 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA)] utilizado como eluyente a una velocidad de flujo de 10 mL/min.

Se usaron los métodos siguientes para el análisis por cromatografía líquida (LC) /espectro de masas (MS):-

HPLC: Agilent 1100 o Waters Alliance HT (2790 & 2795)

Espectrómetro de masas : Waters ZQ ESCi

Columna de HPLC

La columna estándar de HPLC utilizada es la Phemonenex Gemini C18 5 µm, 50 x 2 mm.

Métodos de HPLC ácidos

Las fases móviles utilizadas son: Fase móvil A: agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Fase móvil C: 1% de ácido fórmico en agua:MeCN 50:50 (v/v)

Cada método es seguido de un equilibrio rápido usando una velocidad de flujo de 5 mL en 0.45 min.

Se dispone de cuatro métodos de HPLC genéricos:

Método ácido 5 minutos monitor

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Velocidad de flujo

					/mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

Método ácido temprano para la elución temprana de compuestos

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Velocidad de flujo /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

Método ácido intermedio para la elución intermedia de compuestos

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Velocidad de flujo /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

Método ácido tardío para la elución tardía de compuestos

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Velocidad de flujo /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

Métodos de HPLC básicos

En algunos casos los métodos ácidos estándar puedan ser inadecuados o por la ionización del compuesto o por la separación cromatográfica necesaria. En tales casos se dispone de cuatro métodos de HPLC básicos semejantes.

Las fases móviles utilizadas son: Fase móvil A: agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Fase móvil D: 0.1% de amoníaco 880 en acetonitrilo

Cada método es seguido de un equilibrio rápido usando una velocidad de flujo de 5 mL en 0.45 min.

Método básico minuto monitor

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil D:	Curva	Velocidad de flujo /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	0	95	5	6	1.1
4.5	0	95	5	6	1.1

Método básico temprano para la elución temprana de compuestos

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil D:	Curva	Velocidad de flujo /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
4	57.5	37.5	5	6	1.1
4.5	57.5	37.5	5	6	1.1

Método básico intermedio para la elución intermedia de compuestos

Tiemp	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil D:	Curva	Velocid

o /min					ad de flujo /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	67.5	27.5	5	6	1.1
4.5	27.5	67.5	5	6	1.1

Método básico tardío para la elución tardía de compuestos

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Velocidad de flujo /mL/min
0.00	95	0	5	1	1.1
0.01	27.5	67.5	5	6	1.1
4.5	5	95	5	6	1.1

Se usó el método siguiente para el análisis por cromatografía líquida (LC) /espectro de masas (MS):- Instrumento: Agilent 1100; columna: Waters "Symmetry" 2.1 x 30 mm; análisis espectral de masas usando ionización química (APCI); velocidad de flujo: 0.7 mL/min; longitud de onda de absorción: 254 nm; solvente A: agua + 0.1% de TFA; solvente B: acetonitrilo + 0,1 % de TFA; gradiente de solvente: 15-95% de solvente B durante 2.7 minutos seguido de 95% de solvente B durante 0.3 minutos.

Se usaron los métodos siguientes para el análisis por LC:

Método A:- Instrumento: Agilent 1100; columna: Kromasil C18 de sílice de fase reversa, 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5 µm; solvente A: agua + 0.1% de TFA; solvente B: 0.08% de TFA/acetonitrilo; velocidad de flujo: 1 mL/min; gradiente de solvente: 10-100% de solvente B durante 20 minutos seguido de 100% de solvente B durante 1 minuto; longitud de onda de absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se observó el tiempo de retención del producto.

Método B:- Instrumento: Agilent 1100; columna: Waters "Xterra" C8 de sílice de fase reversa, 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5 µm; solvente A: amoníaco 0.015M en agua,

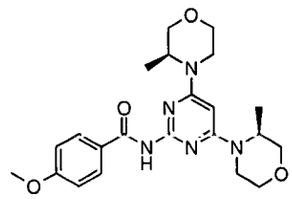
solvente B: acetonitrilo; velocidad de flujo: 1 ml/min, gradiente de solvente: 10-100% de solvente B durante 20 minutos seguido de 100% de solvente B durante 1 minuto; longitud de onda de absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se observó el tiempo de retención del producto.

Las abreviaturas siguientes se usan en el presente documento o en los ejemplos ilustrativos siguientes:-

HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HBTU	hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;
HOBT	1-hidroxibenzotriazol;
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
NMP	*N*-metilpirrolidin-2-ona;
DMSO	dimetilsulfóxido;
DMF	*N,N*-dimetilformamida;
DMA	*N,N*-dimetilacetamida;
THF	tetrahidrofurano;
DME	1,2-di metoxietano;
DCCI	diciclohexilcarbodiimida;
MeOH	metanol;
MeCN	acetonitrilo;
DCM	diclorometano;
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina;
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
TA	temperatura ambiente (aproximadamente de 17 a 25 °C);
tR	tiempo de retención:
m/z	relación masa/carga.

Los nombres químicos se generaron mediante el software que usa el juego de herramientas Lexichem (v. 1.40) de OpenEye Scientific Software (www.eyesopen.com) para generar nombres de conformidad con IUPAC.

Ejemplo 1: *N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-metoxibenzamida,



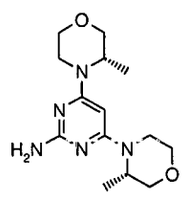
Se disolvió 4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina (150 mg) en piridina (5 mL) y se agregó cloruro de 4-metoxibenzoilo (96 mg). La reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. Se agregó más cloruro de 4-metoxibenzoilo (96 mg) y la reacción se calentó a 90 °C durante otras 3 horas. La reacción se dejó enfriar, se evaporó hasta sequedad y luego se disolvió en metanol. El material se pasó través de una columna SCX-2 y se diluyó con amoníaco 7 N en metanol. Las fracciones se concentraron al vacío y se les realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 2.5% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (107 mg) como un sólido azul pálido.

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 - 1.15 (6H, m), 3.01 - 3.08 (2H, m), 3.40 (2H, q), 3.54 - 3.57 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.87 - 3.91 (2H, m), 3.93 (1H, s), 3.96 (1H, s), 4.35 (2H, t), 5.57 (1H, s), 6.98 - 7.02 (2H, m), 7.86 - 7.88 (2H, m), 9.79 (1H, s)

Espectro de masas; M+H$^+$ 428.

La preparación de 4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina se describe a continuación.

4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina

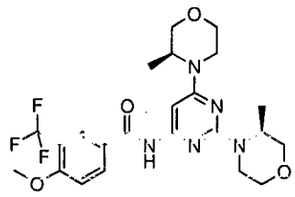


Se disolvió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (3.28 g) y (3*S*)-3-metilmorfolina (4.44 g) en NMP (15 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se agregó carbonato de calcio en polvo (4.4 g) y la mezcla en agitación se calentó a 200 °C durante 2.5 horas. La mezcla se dejó enfriar y se particionó entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. El residuo sólido se eliminó por filtración y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10% de solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL), 50% de solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 0 – 2% de isopropanol en DCM (con unas pocas gotas agregadas de trietilamina), para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro (2.76 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 – 1.28 (6H, d), 3.12 – 3.19 (2H, m), 3.51 – 3.57 (2H, m), 3.67 – 3.75 (4H, m), 3.81 – 3.85 (2H, m), 3.92 – 3.96 (2H, m), 4.26 (2H, q), 4.46 (2H, br.s), 5.03 (1H, s)

Espectro de masas; $M+H^+$ 295.

Ejemplo 2: *N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida,

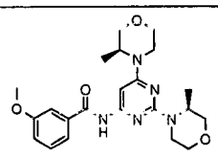
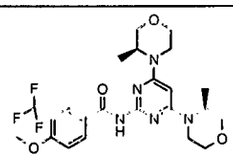
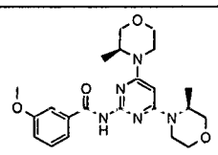


Se disolvió 2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina (120 mg) en piridina (5 mL) y se le agregó cloruro de 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoilo (196 mg). La reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas y después se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol, se pasó través de una columna SCX-2 y el material deseado se eluyó con amoníaco 7 N en metanol. Las fracciones se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (básica) para dar el compuesto deseado (97 mg) como un sólido blanco.

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 - 1.20 (6H, m), 3.07 - 3.10 (1H, m), 3.11 - 3.14 (1H, m), 3.40 (1H, d), 3.43 (1H, d), 3.55 - 3.61 (1H, m), 3.58 - 3.62 (1H, m),

3.68 - 3.74 (2H, m), 3.87 - 3.95 (2H, m), 3.94 (1H, d), 3.99 (3H, s), 4.21 - 4.22 (1H, m), 4.25 - 4.28 (1H, m), 4.62 - 4.64 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.39 (1H, d), 8.24 (2H, d), 10.28 (1H, s)
Espectro de masas; $M+H^+$ 496.

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga a partir de 4,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina o 2,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina y el ácido clorhídrico adecuado.

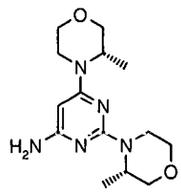
Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+
3		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-3-metoxibenzamida	428
4		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida,	496
5		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-3-metoxibenzamida	428

Ejemplo 3: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (6H, t), 3.06 - 3.15 (2H, m), 3.36 - 3.40 (1H, m), 3.42 - 3.47 (1H, m), 3.53 - 3.62 (2H, m), 3.67 - 3.74 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 - 3.96 (2H, m), 4.23 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.61 - 4.63 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.15 - 7.18 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.54 - 7.57 (1H, m), 10.06 (1H, s)
Ejemplo 4: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 - 1.14 (6H, m), 3.04 (1H, d), 3.07 (1H, s), 3.37 (1H, s), 3.40 (1H, d), 3.53 - 3.57 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.86 - 3.90 (2H, m), 3.92 - 3.95 (1H, m), 3.98 (4H, s), 4.34 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.35 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.14 - 8.17 (1H, m), 10.15 (1H, s)
Ejemplo 5: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 - 1.14 (6H, m), 3.01 - 3.07 (2H, m), 3.37 - 3.42 (2H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.87 - 3.90 (2H, m), 3.92

(1H, s), 4.34 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.09 - 7.12 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.40 - 7.43 (1H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 9.95 (1H, s)

La preparación de 4,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina se describió antes, la preparación de 2,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina se describe a continuación.

2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-amina

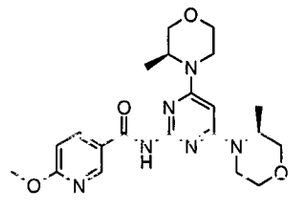


Una mezcla de 4-amino-2,6-dicloropirimidina (4.33 g), (3*S*)-3-metilmorfolina (6.00 g) y carbonato de calcio (5.81 g) en NMP (15 mL) se calentó a 170-180 °C durante 3.5 horas en atmósfera de nitrógeno con un condensador enfriado con agua ajustado en el matraz. La mezcla se dejó enfriar y se particionó entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. El residuo sólido se separó por filtración y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y después las fases orgánicas combinadas, se lavaron con 20% de solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL), 50% de solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 x 50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 0 – 2,4% de isopropanol en DCM (con unas pocas gotas agregadas de trietilamina), para dar el compuesto deseado como una goma de color marrón claro (4,5 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 - 1.25 (6H, m), 3.13 - 3.21 (2H, m), 3.48 - 3.58 (2H, m), 3.65 - 3.75 (4H, m), 3.86 - 3.96 (3H, m), 4.14 - 4.17 (1H, m), 4.23 - 4.30 (3H, m), 4.59 - 4.64 (1H, m), 5.03 (1H, s)

Espectro de masas; $M+H^+$ 295.

Ejemplo 6: *N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-6-metoxipiridina-3-carboxamida

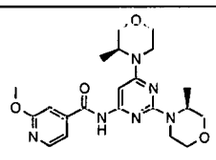


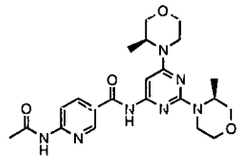
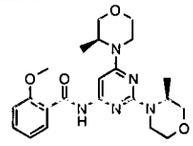
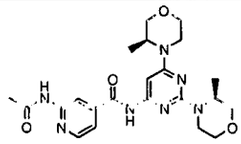
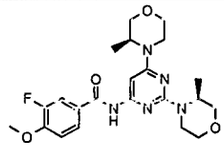
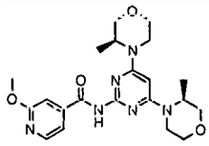
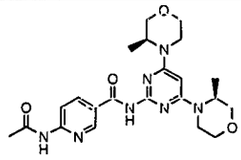
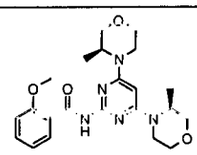
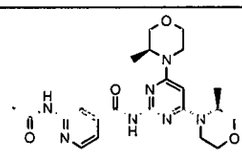
Se disolvió ácido 2-metoxi-5-piridinacarboxílico (180 mg) en DMA (2 mL) y se agregaron a la solución DIFEA (0.216 mL) y HATU (350 mg). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se agregó 4,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina (120 mg) y la reacción se agitó durante 18 horas a 40 °C. La reacción se pasó través de una columna SCX-2, se lavó con metanol y el material deseado se eluyó con amoníaco 7 N en metanol. Las fracciones se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (básica) para dar el compuesto deseado (28 mg) como un sólido color rojo pálido.

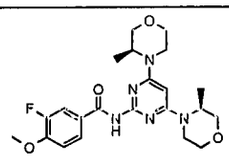
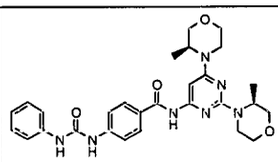
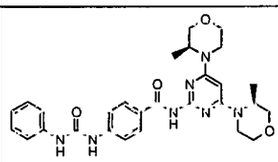
Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 - 1.14 (6H, m), 3.00 - 3.08 (2H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 3.67 (2H, d), 3.86 - 3.87 (1H, m), 3.88 (1H, d), 3.90 (1H, s), 3.93 - 3.95 (5H, m), 4.16 (1H, d), 4.33 (2H, d), 5.57 (1H, s), 7.18 (1H, d), 8.09 - 8.12 (1H, m), 8.65 - 8.66 (1H, m), 10.05 (1H, s)

Espectro de masas; M+H$^+$ 429.

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga a partir de 4,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina o 2,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina y el ácido carboxílico adecuado.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+
7		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-2-metoxipiridina-4-carboxamida	429

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+
8		6-Acetamido-*N*-[2,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]piridina-3-carboxamida	456
9		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-2-metoxibenzamida	428
10		2-Acetamido-*N*-[2,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]piridina-4-carboxamida	456
11		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-3-fluoro-4-metoxibenzamida	446
12		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-2-metoxipiridina-4-carboxamida	429
13		6-Acetamido-*N*-[4,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]piridina-3-carboxamida	456
14		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-2-metoxibenzamida,	423
15		2-Acetamido-*N*-[4,6-bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]piridina-4-carboxamida	456

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+
16		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-3-fluoro-4-metoxibenzamida	446
17		*N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-(fenilcarbamoilamino)benzamida	532
18		*N*-[4,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-(fenilcarbamoilamino)benzamida	532

Ejemplo 7: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.67 - 2.69 (1H, m), 2.96 (1H, d), 3.10 (1H, s), 3.13 - 3.21 (1H, m), 3.35 - 3.38 (1H, m), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.90 (5H, s), 3.88 - 3.96 (1H, m), 4.32 (1H, d), 4.66 (1H, d), 6.80 (1H, d), 7.02 - 7.03 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 - 8.26 (1H, m)

Ejemplo 8: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.97 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.14 (3H, s), 2.33 - 2.35 (1H, m), 2.61 (1H, s), 2.67 - 2.69 (1H, m), 2.96 (1H, d), 3.14 - 3.19 (2H, m), 3.39 - 3.46 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.87 (1H, s), 3.88 - 3.92 (1H, m), 4.32 (1H, d), 4.64 (1H, d), 7.88 - 7.91 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.40 (1H, d), 10.74 (1H, s)

Ejemplo 9: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 - 1.21 (6H, m), 3.05 - 3.15 (2H, m), 3.36 - 3.48 (2H, m), 3.54 - 3.62 (2H, m), 3.67 - 3.74 (2H, m), 3.86 - 3.95 (3H, m), 4.00 (3H, s), 4.17 - 4.21 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.54 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.11 - 7.15 (1H, m), 7.25 (1H, d), 7.56 - 7.61 (1H, m), 7.88 - 7.90 (1H, m), 10.08 (1H, s)

Ejemplo 10: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, d), 1.24 (3H, d), 2.10 (3H, s), 2.64 (1H, d), 2.68 (1H, q), 2.94 - 3.01 (1H, m), 2.98 (1H, d), 3.09 (1H, d), 3.14 - 3.21 (3H, m), 3.58 - 3.61 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.33 (1H, d), 4.66 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.39 - 8.40 (1H, m), 10.59 (1H, s)

Ejemplo 11: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (3H, d), 1.23 (3H, d), 2.34 (1H, t), 2.53 - 2.57 (1H, m), 2.69 (1H, q), 2.71 (1H, s), 2.94 (1H, s), 3.13 - 3.18 (1H, m), 3.15 - 3.18 (1H, m), 3.34 (1H, d), 3.42 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 (3H, s), 4.29 (1H, d), 4.63 - 4.65 (1H, m), 7.23 (1H, t), 7.31 (1H, s), 7.33 (2H, d)

Ejemplo 12: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (6H, d), 2.97 - 3.04 (2H, m), 3.33 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.53 (2H, m), 3.65 (2H, d), 3.84 - 3.85 (2H, m), 3.87 - 3.90 (5H, m), 4.24 (2H, t), 5.55 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 - 7.24 (1H, m), 8.24 - 8.26 (1H, m), 10.24 (1H, s)

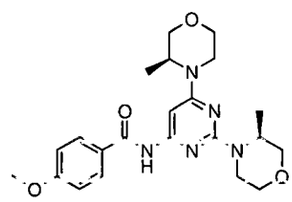
Ejemplo 13: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 - 1.14 (6H, m), 2.14 (3H, d), 3.00 - 3.08 (2H, m), 3.36 - 3.43 (2H, m), 3.53 - 3.56 (2H, m), 3.66 (2H, q), 3.84 - 3.94 (5H, m), 4.33 (2H, d), 5.57 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.17 - 8.20 (1H, m), 10.10 (1H, s), 10.75 (1H, s)

Ejemplo 14: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 (6H, d), 2.95 - 2.99 (2H, m), 3.34 - 3.38 (1H, m), 3.48 - 3.51 (2H, m), 3.63 (2H, d), 3.76 (1H, s), 3.79 - 3.82 (6H, m), 3.84 (1H, d), 3.86 (1H, s), 4.15 - 4.17 (2H, m), 5.49 (1H, s), 7.01 - 7.05 (1H, m), 7.09 - 7.11 (1H, m), 7.43 (1H, d), 9.87 (1H, s)

Ejemplo 15: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 - 1.13 (6H, m), 2.11 - 2.12 (3H, m), 2.99 - 3.03 (2H, m), 3.33 - 3.39 (2H, m), 3.48 - 3.52 (2H, m), 3.63 (2H, d), 3.80 - 3.87 (4H, m), 4.21 (2H, d), 5.53 (1H, s), 7.28 - 7.29 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.36 - 8.37 (1H, m), 10.26 (1H, s), 10.60 (1H, s)

Ejemplo 16: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 - 1.15 (6H, m), 3.01 - 3.09 (2H, m), 3.37 - 3.44 (2H, m), 3.54 - 3.58 (2H, m), 3.68 (2H, d), 3.87 - 3.94 (3H, m), 3.92 (4H, s), 4.36 (2H, t), 5.58 (1H, s), 7.25 (1H, t), 7.74 - 7.75 (1H, m), 7.77 (1H, s), 9.92 (1H, s)

Ejemplo 19: *N*-[2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-metoxibenzamida,



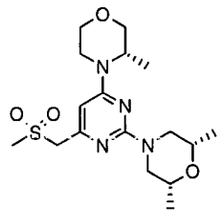
Se disolvió 2,6-Bis[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina (150 mg) en piridina (5 mL) y se agregó cloruro de 4-metoxibenzoilo (96 mg) a la reacción y se calentó a 90 °C durante 1 hora. Se agregó más cloruro de 4-metoxibenzoilo (96 mg) y el calentamiento se continuó durante 1 hora más. La reacción se dejó enfriar y después se evaporó hasta sequedad y el

compuesto se disolvió en metanol y se cargó en una columna SCX-2 (20 g). El compuesto se eliminó con amoníaco 7 N en metanol, se concentró al vacío y al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 2.5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (136 mg) como un sólido de color azul pálido.

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.18 - 1.20 (6H, m), 3.08 - 3.14 (2H, m), 3.37 - 3.43 (2H, m), 3.57 - 3.61 (3H, m), 3.69 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.87 - 3.94 (2H, m), 4.25 (2H, d), 4.61 - 4.64 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.03 - 7.05 (2H, m), 7.97 - 7.99 (2H, m), 9.87 (1H, s)

Espectro de masas; $M+H^+$ 428.

Ejemplo 20: 2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

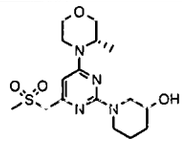
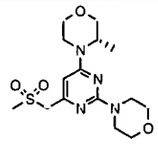


Una mezcla de 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (150 mg), cis-2,6-dimetilmorfolina (0.263 mL) y carbonato de sodio (104 mg) en DMA (3 mL) se calentó a 180 °C durante 0.5 horas en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX-2, la columna se lavó con metanol y después el material deseado se eluyó con amoníaco 7 N en metanol. Las fracciones se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (básica) para dar el compuesto deseado (151 mg) como un sólido.

Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.14 - 1.16 (6H, m), 1.18 - 1.19 (3H, m), 2.44 (2H, d), 3.12 (4H, s), 3.43 (1H, d), 3.52 - 3.58 (2H, m), 3.55 - 3.61 (1H, m), 3.72 - 3.75 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.26 (3H, s), 4.42 - 4.45 (2H, m), 6.20 (1H, s)

Espectro de masas; $M+H^+$ 385.

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga usando la amina adecuada.

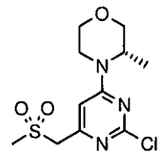
Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+
21		1-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]piperidin-3-ol	371
22		4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-morfolin-4-ilpirimidina	

Ejemplo 21: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.18 (3H, m), 1.35 (2H, d), 1.68 (1H, c), 1.89 (1H, s), 2.73 - 2.79 (1H, m), 2.91 - 2.95 (1H, m), 3.09 (1H, s), 3.12 (3H, s), 3.40 - 3.45 (2H, m), 3.56 - 3.59 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.90 - 3.94 (2H, m), 4.06 (1H, q), 4.22 (2H, s), 4.27 (1H, d), 4.39 - 4.43 (1H, m), 4.78 (1H, d), 6.12 (1H, s)

Ejemplo 22: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.18 (3H, m), 3.12 (4H, s), 3.18 (2H, d), 3.63 (8H, s), 3.71 (1H, d), 3.90 - 3.94 (2H, m), 4.25 (3H, s), 6.21 (1H, s)

La preparación de 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina se describe a continuación.

2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina



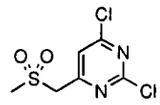
Se disolvió 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (30 g, 0.13 mol) en diclorometano y se agitó (en atmósfera de nitrógeno) a -5 °C. Se agregó trietilamina (17.4 mL, 0.13 mol) para dar una solución marrón transparente. Se disolvió (3*S*)-3-metilmorfolina en diclorometano y se agregó gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5 °C. Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, después la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se evaporó. El

material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el material deseado como un sólido (19.3 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 - 1.23 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.73 (d, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 2H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 306, tiempo de retención 1.42 min, método ácido 5 min

2,4-Dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

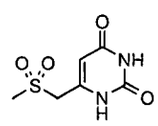


Se agregó 6-(metilsulfonilmetil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (132 g, 0.65 mol) a oxicloruro de fósforo (1.2 L), la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El exceso de oxicloruro de fósforo se eliminó al vacío, el residuo se hizo azeótropo con tolueno (2 x 500 mL) y se disolvió en diclorometano. Después esta mezcla se vertió lentamente sobre hielo (4 L) y se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con diclorometano (3 x 1 L) (el material negro insoluble se separó por filtración y se desechó) y acetato de etilo (2 x 1 L). Los extractos se combinaron, se secaron y después se evaporaron para dejar el material deseado como un sólido marrón oscuro (51 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ3.13 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 239, tiempo de retención 1.21 min, método ácido 5 min

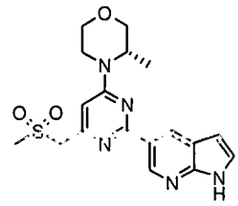
6-(Metilsulfonilmetil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona



Se disolvió 6-(clorometil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (175 g, 1.09 mol) en DMF (2 L) y se le agregó sal sódica del ácido metanosulfínico (133.5 g, 1.31 mol). La reacción se calentó a 125 °C durante 2 horas, después se dejó enfriar y la suspensión se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. El material crudo se lavó con agua, se filtró y después se trituró

con tolueno. El sólido se filtró y después se trituró con isohexano para dejar el compuesto deseado como un sólido amarillo (250 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 23: 3-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-5,7-diazabiciclo [4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno

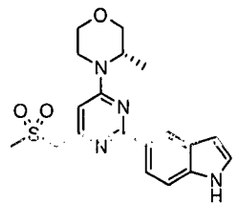


Una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo [2,3-b]piridina (250 mg), acetato de potasio (374 mg) y bis(pinacolato)diboro (387 mg) en 1,4 dioxano (12 mL) se desgasificó durante 5 minutos y después se le agregó el aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano (63 mg). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se agregaron 2-cloro-4-[(3*S*)-3-morfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (388 mg), etanol (0.75 mL), solución de carbonato de sodio 2 M (3.2 mL) y el aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano(63 mg), y el calentamiento se continuó durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna SCX-2, la columna se lavó con metanol y después el material deseado se eluyó con amoníaco 7 N en metanol. Las fracciones se concentraron al vacío y se les realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 2.5% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (176 mg) como un sólido blanco.

Espectro NMR: (DMSO-d_6) 1.27 (3H, d), 3.23 (3H, s), 3.51 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, d), 4.25 (1H, s), 4.52 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.22 - 9.23 (1H, m), 11.83 (1H, s)

Espectro de masas; $M+H^+$ 388.

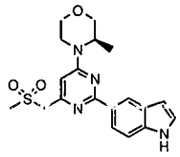
Ejemplo 24: 5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol



A una solución de 5-[4-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol (97 mg, 0.30 mmol) y DIPEA (174.5 mg, 1.35 mmol) en THF (4 mL) se le agregó, gota a gota, 3S-3-metilmorfolina (106 mg, 1.05 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se aplicó directamente a un sistema de HPLC preparativa básica para purificación, usando un gradiente de agua/MeCN. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido color crema (38 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ1.27 (3H, d), 3.24 (1H, s), 3.28 (3H, s), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.45 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.61 (1H, s), 11.24 (1H, s)
Espectro LCMS: MH+ 387.5 tiempo de retención 1.29, método: básico intermedio monitor

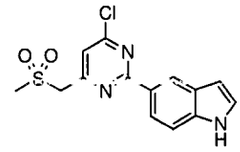
El compuesto siguiente se preparó de manera análoga a partir de 5-[4-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol y la amina adecuada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención
25		5-[4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol	387.6	1.27

Ejemplo 25: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 1.26 (3H, d), 3.24 (3H, s), 3.43 - 3.55 (1H, m), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.98 - 4.08 (2H, m), 4.21 (1H, d), 4.50 (3H, s), 6.55 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.61 (1H, s), 11.24 (1H, s)

La preparación de 5-[4-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol se describe a continuación.

5-[4-Cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol

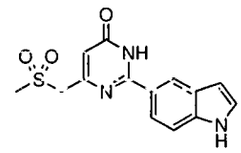


Se calentó a reflujo 2-(1H-indol-5-il)-6-(metilsulfonilmetil)-3H-pirimidin-4-ona (626 mg, 2.06 mmol) en oxicloruro de fósforo (15 mL) durante 1 hora, la mezcla se dejó enfriar y el oxicloruro de fósforo se eliminó a presión reducida. La mezcla se hizo azeótropa con tolueno, se le agregó agua y la mezcla se hizo básica (pH=10) con solución de hidróxido de sodio 6 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida para obtener el material deseado como una goma amarilla que solidificó al quedar en reposo (547 mg)

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 3.23 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.61 - 6.62 (1H, m), 7.45 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.59 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 8.66 (1H, s), 11.40 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 322.43 tiempo de retención 1.36, método: ácido intermedio monitor

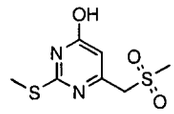
2-(1H-indol-5-il)-6-(metilsulfonilmetil)-3H-pirimidin-4-ona



Se colocaron en un tubo para microondas 2-metilsulfanil-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-ol (657 mg, 2.80 mmol), ácido 5-indolilborónico (992 mg, 6.16 mmol), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (1.39 g, 7.28 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (259 mg, 0.08 mmol) en 1,4-dioxano (17 mL), el cual se desgasificó con nitrógeno, se selló y se irradió a 130 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se solubilizó con NMP (8 mL) y se aplicó a una columna pre equilibrada SCX-2. El material se diluyó usando un gradiente de 0-6% de hidróxido amonio en metanol. El residuo se trituró con un pequeño volumen de acetato de etilo, se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico para dar el material deseado como un sólido de color marrón pálido (626 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.58 (1H, d), 7.47 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.43 (1H, s), 11.43 (1H, s), 12.43 (1H, s)
Espectro LCMS: MH+ 304.5 tiempo de retención 2.03, método: ácido temprano monitor

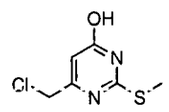
2-Metilsulfanil-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-ol



Se suspendió 6-(clorometil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ol (19.07 g, 100 mmol) en acetonitrilo (400 ml). A esta suspensión en agitación se le agregó sal sódica del ácido metanosulfinico (12.26 g, 120 mmol) y DMF (100 mL). Después la reacción se calentó a 100 °C para dar una suspensión oscura y se controló por LCMS. Una vez completa, se eliminaron los solventes y el producto resultante se agregó a methanol:DCM 1:1 (200 mL) y se acidificó con ácido acético (10 mL). Se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua (200 mL) y metanol (100 mL) y se secó durante toda la noche al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.45 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 2.50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 13.09 (s, 1H)
Espectro LCMS: MH+ 235.2, tiempo de retención 0.5 minutos, método: básico temprano, 5 min

6-(Clorometil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ol



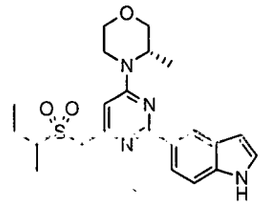
Se disolvieron sulfato de S-metil-2-tiopseudourea (20 g, 71.85 mmol), 4-cloroacetoacetato de etilo (10.76 ml, 79.04 mmol) y carbonato de sodio (13.93 g, 107.78 mmol) en agua (100 mL) y se agitó a TA durante toda la noche. La reacción se controló por TLC, y una vez completa, se recogió el precipitado de la reacción y el sobrenadante se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N para producir más precipitado de la reacción que también se recogió. Después el precipitado acumulado se lavó con agua y se obtuvo un sólido blancuzco. Éste se secó al

vacío a 60 °C durante 48 horas para producir el compuesto deseado como un sólido de color amarillo pálido/blanco (43.2 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 12.70 (s, 1H)

Espectro de masas: M+ 190

Ejemplo 26: 5-[4-(Butan-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-indol

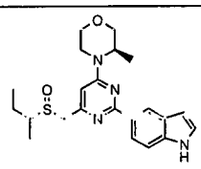
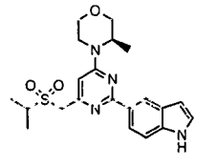
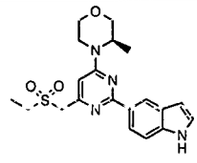


Se disolvió *sec*-butiltiol (25 mg , 0.28 mmol) en DMF (1 mL) y se le agregó hidruro de sodio (suspensión en aceite mineral al 60%) (12 mg, 0.3 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y después se le agregó 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol (101 mg, 0.25 mmol). La reacción se agitó a TA durante otras 16 horas, para obtener una solución del sulfuro intermedio. Se agregó agua (1 mL) a la reacción seguido de ácido m-cloroperbenzoico (0.5 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora.

La mezcla de reacción se diluyó hasta un volumen de 5 mL con acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa básica para obtener el producto deseado como un sólido color amarillo pálido (17 mg).

Espectro LCMS: MH+ 429,52, tiempo de retención 1,77, método: básico monitor

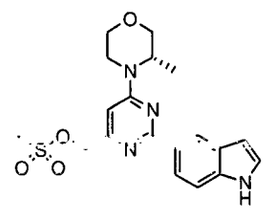
Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
27*		5-[4-(Butan-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol	413.5	1.36
28		5-[4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol	415.5	1.70
29		5-[4-(Etilsulfonilmetil)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol	401.5	1.69

* Este material se aisló de la misma preparación que dio 5-[4-(butan-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-indol.

La preparación de 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol se describe a continuación.

5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol

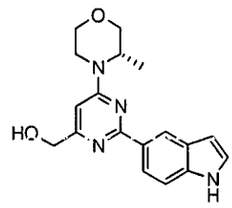


Se suspendió [2-(1*H*-indol-5-il)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (340 mg, 1.05 mmol) en DCM (8 mL) y se trató con sulfonilcloruro de metano (0.125 mL, 1.57 mmol)

y trietilamina (0.219 mL, 1.57 mmol). Después de 15 minutos la suspensión se evaporó para dar el producto deseado como un sólido gomoso (180 mg).

Espectro LCMS: MH+ 403.61, tiempo de retención 2.26, método: básico monitor

[2-(1*H*-Indol-5-il)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol

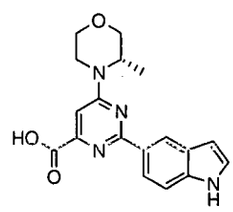


A ácido 2-(1*H*-indol-5-il)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxílico (1 g, 2.96 mmol) suspendido en THF seco (40 mL) se le agregó complejo de borano-THF, (1 M en THF, 18 mL, 18 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 50 °C durante 20 minutos, después se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa de carbonato ácido de sodio. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar un aceite oscuro. Al aceite se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 20-100% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido blanco pálido (350 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.21 (1H, td), 3.51 (1H, td), 3.66 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.48 (2H, d), 4.51 - 4.57 (1H, m), 5.39 (1H, t), 6.54 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.42 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 8.60 (1H, s), 11.18 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 325.49, tiempo de retención 1.72, método: básico monitor

Ácido 2-(1*H*-Indol-5-il)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxílico



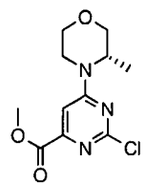
Se disolvieron 2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato de metilo

(1 g, 3.68 mmol), ácido indol-5-borónico (711 mg, 4.42 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (130 mg, 0.18 mmol) en 18% de DMF en DME:agua:EtOH 7:3:2 (15 mL) y se agregó carbonato de sodio acuoso (2 M, 5 mL). La reacción se selló y se calentó a 125 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Después la reacción se evaporó y la mezcla se disolvió en DMSO:acetonitrilo:agua 7:2:1 y se acidificó a pH=2 con ácido clorhídrico. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1.1 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.14 - 4.85 (7H, m), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30 - 7.86 (3H, m), 8.23 (1H, d), 8.70 (1H, s), 11.30 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 339.40, tiempo de retención 1.31, método: básico monitor

2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxilato de metilo

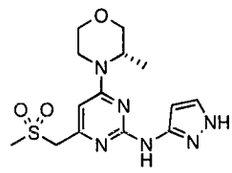


Se enfrió 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato de metilo (4.4 g, 21.25 mmol) en DCM (20 mL) en hielo y se trató gota a gota con 3S-3-metilmorfolina (2.37 g, 23.4 mmol) y DIPEA (8.15 mL, 46.8 mmol). Después de 3 horas se agregó polímero en un soporte de resina de depuración de isocianato (1g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se filtró. La solución se evaporó y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, eluyendo con 5 – 20% de metanol en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (5.0 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (3H, d), 3.16 - 3.36 (2H, m), 3.45 (1H, td), 3.59 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.93 (1H, dd), 4.33 - 4.56 (1H, m), 7.28 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 272.38, tiempo de retención 1.52, método: básico monitor

Ejemplo 30: 4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-N-(1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina

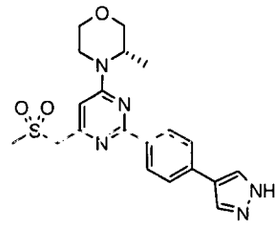


Se disolvieron 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1.00 g), 1*H*-pirazol-3-amina (300 mg) y carbonato de potasio (498 mg) en butironitrilo (20 mL). La mezcla se calentó a reflujo (117 °C) durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). El agua se extrajo con acetato de etilo (20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 0-5% de metanol en DCM. El isómero menor se recogió y dio el material deseado como una goma amarilla (45 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 - 1.37 (3H, m), 1.68 (1H, s), 3.02 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.34 - 3.41 (1H, m), 3.55 - 3.62 (1H, m), 3.71 - 3.75 (1H, m), 3.81 (1H, d), 4.02 - 4.06 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.31 (1H, m), 5.30 (1H, s), 5.51 (1H, d), 5.75 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.48 (1H, d)

Espectro LCMS: MH+ 353, tiempo de retención 1.01 min, método ácido monitor

Ejemplo 31: 4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]pirimidina



Se hizo burbujear nitrógeno a través de una mezcla de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (210 mg, 0.69 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0.73 mmol) y fosfato tribásico de potasio (511 mg, 2.4 mmol) en dioxano durante 10 minutos. Se agregó bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (18 mg), la reacción se desgasificó varias veces y después se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. Al material crudo se le realizó una

cromatografía en sílice, eluyendo con 60-75% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado (71 mg) como un sólido blanco.

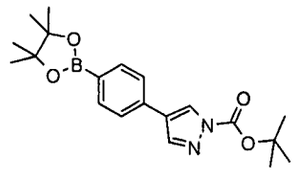
Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (3H, d), 3.22 (2H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.55 (1H.dd), 3.68 (1H, d), 3.78 - 3.81 (1H, d), 4.03 (1H, dd), 4.15 (1H, s), 4.50 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.71 - 7.73 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.30 - 8.33 (2H, d)

Espectro LCMS; MH+414, tiempo de retención 1.81 min, método básico monitor.

La preparación de 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina se describió antes.

La preparación de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe a continuación.

4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

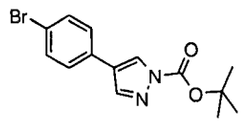


Una mezcla de 4-(4-bromofenil)pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.1 g, 3.4 mmol), bis(pinacolato)diborano (1.04 g, 4.1 mmol), acetato de potasio (1 g, 10.2 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano (167 mg) en dioxano (15 mL), se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron y al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado (835 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (12H, s), 1.61 (9H, s), 7.68 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.30 (1H, s), 8.78 (1H, s).

Espectro LCMS; no se observó ión MH+, tiempo de retención 2.82 min, método básico monitor

4-(4-Bromofenil)pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

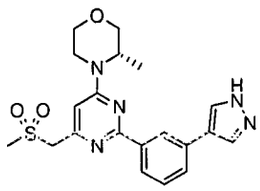


Una mezcla de 4-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol (800 mg, 3.6 mmol), (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil carbonato de *terc*-butilo (1.18 g, 5.38 mmol) y DMAP (100 mg), en THF (20 mL) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se evaporó, se disolvió en DCM y se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 40% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado (960 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (9H, s), 7.58 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.30 (1H, s), 8.80 (1H, s).

Espectro LCMS: no se observó ión MH+, tiempo de retención 2.81 min, método básico monitor.

Ejemplo 32: 4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[3-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]pirimidina



Una mezcla de 4-[3- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0.73 mmol), 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (210 mg, 0.69 mmol), fosfato tribásico de potasio (511 mg, 2.4 mmol), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (18 mg) en tolueno (2 mL), etanol (4 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 70-100 % de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado (116 mg).

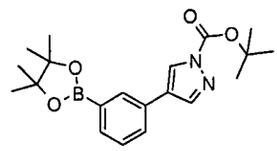
Espectro NMR ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 - 1.28 (3H, d), 3.24 (2H, s), 3.52 (2H, d), 3.55 (1H, dd), 3.66 - 3.69 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.99 - 4.03 (1H, dd), 4.20 (1H, s),

4.54 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.48 (1H, dd), 7.72 - 7.75 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.22 (2H, s), 8.50 (1H, s), 12.99 (1H, s)

Espectro LCMS MH+414, tiempo de retención 1.86 min, método básico monitor.

La preparación de 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirazol-1-carboxilato de *terl*-butilo se describe a continuación.

4-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirazol-1-carboxilato de *terl*-butilo

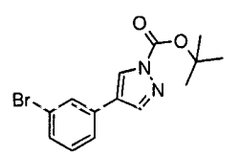


Una mezcla de 4-(3-bromofenil)pirazol-1-carboxilato de *terl*-butilo (1.1 g, 3.4 mmol), bis(pinacolato)diborano (1,038 g, 4 mmol), acetato de potasio (1 g, 10.2 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano (167 mg) en dioxano (15 mL), se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron y al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado (1,1 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (12H, s), 1.62 (9H, s), 7.40 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.70 (1H, s).

Espectro LCMS; no se observó ión MH+, tiempo de retención 2.89 min, método básico monitor.

4-(3-Bromofenil)pirazol-1-carboxilato de *terl*-butilo



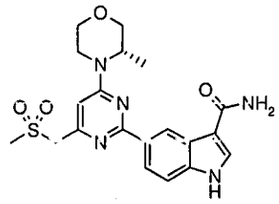
Una mezcla de 4-(3-bromofenil)-1*H*-pirazol (800 mg, 3.6 mmol), (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil carbonato de *terl*-butilo (1.18 g, 5.38 mmol) y DMAP (100 mg), en THF (20 mL) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se evaporó, se disolvió en DCM y se le

realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 40% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado (1.1 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.62 (9H, s) 7.35 (1Hdd), 7.50 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 8.05 (1, d), 8.35 (1H, s), 8.84 (1H, s).

Espectro LCMS; no se observó ión MH+, tiempo de retención 2.67 min, método básico monitor.

Ejemplo 33: 5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carboxamida,

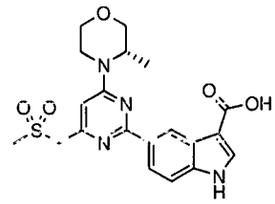


Se agregaron trietilamina (0.064 mL, 0.52 mmol) y HATU (95 mg, 0.25 mmol) a una suspensión en agitación de ácido 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carboxílico (90 mg, 0.2 mmol), en DCM (8 mL) a TA. Después de 10 minutos se agregó una solución acuosa de amoníaco (1 mL) y la reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 0-10% de metanol en acetato de etilo, y el sólido obtenido se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexano para dar el material deseado (11 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (3H, d), 3.27 - 3.28 (4H, m), 3.6 (1H, t), 3.69 (1H, d), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.20 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.51 (3H, s), 6.75 (2H, s), 7.48 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.18 (1H, d), 9.20 (1H, s), 11.62 (1H, s).
Espectro LCMS MH+430, tiempo de retención 1.45 min, método básico monitor.

La preparación del ácido 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carboxílico se describe a continuación.

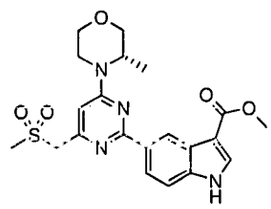
Ácido 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carboxílico



Una mezcla de 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carboxilato de metilo (177 mg, 0.4 mmol) en solución de hidróxido de sodio 2 M (3 mL), metanol (7 mL) y THF (5 mL) se calentó a 90 °C durante 4 horas y después se dejó en agitación a TA durante 16 horas. Las fasec orgánicas se eliminaron al vacío y la mezcla se lavó con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa (pH = 4-6) y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar el material deseado (90 mg) que se usó sin purificación adicional.

Espectro LCMS MH+ 431, tiempo de retención 0. 73 min, método básico monitor.

5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carboxilato de metilo

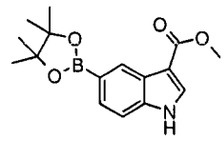


Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metilo (250 mg, 0.83 mmol), 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (230 mg, 0.75 mmol), fosfato tribásico de potasio (560 mg), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (24 mg) en tolueno (2 mL), etanol (4 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 65% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado (190 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.25 (4H, d), 3.53 (1H, d), 3.66 (1H, d), 3.84 (4H, s), 4.03 (1H, d), 4.20 (1H, d), 4.55 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.55 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.25 (1H, d), 9.09 (1H, d), 12.05 (1H, s)

Espectro LCMS MH+ 445, tiempo de retención 1.93 min, método básico monitor.

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metilo

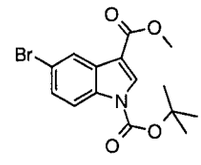


Una mezcla de 5-bromoindol-1,3-dicarboxilato de metilo y *terl*-butilo (600 mg, 1.7 mmol), bis(pinacolato)diborano (516 mg, 2.3 mmol), acetato de potasio (498 mg, 5.1 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]paladio II) diclorometano (83 mg) en dioxano (10 mL) se desgasificó varias veces y se calentó a 90 °C durante 14 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexano para dar el material deseado.

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (12H, s), 3.82 (3H, s), 7.46 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.43 (1H, s), 12.00 (1H, s)

Espectro LCMS MH+ 302, tiempo de retención 2.23 min, método básico monitor.

5-Bromoindol-1,3-dicarboxilato de metilo y *terl*-butilo

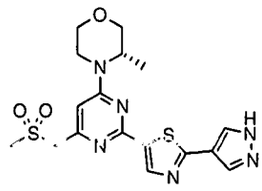


Una mezcla de ácido 5-bromo-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indol-3-carboxílico (1 g, 2.9 mmol), carbonato de potasio (609 mg, 4.4 mmol) y yodometano (626 mg, 4.4. mmol) en DMF (15 mL) se calentó 70 °C durante 1.5 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 15-20% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (600 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.65 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.58 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.26 (1H, s)

Espectro LCMS: no se observó ión MH+, tiempo de retención 3.32 min, método básico monitor

Ejemplo 34: 4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[2-(1*H*-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]pirimidina



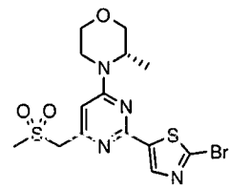
Una mezcla de 2-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (150 mg, 0.346 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (100 mg, 0.515 mmol), solución acuosa de carbonato ácido de sodio 2 M (1 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (20 mg) en DMF (2 mL), DME (4 mL), agua (1.5 mL) y etanol (2 mL) se desgasificó varias veces y después se calentó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con acetato de etilo, y el sólido obtenido se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar el material deseado (50 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.20 (1H, d), 3.28 (3H, s), 3.50 (1H, dd), 3.62 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.15 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.50 (2H, s), 6.81 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.46 (1H, s), 13.35 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 421, tiempo de retención 1.59 min, método básico monitor.

La preparación de 2-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina se describe a continuación.

2-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

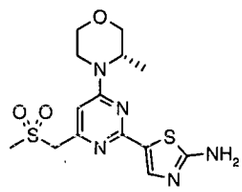


Se agregó nitrito de *tert*-butilo (0.921 mL) a una mezcla de bromuro de cobre (I) (282 mg, 2 mmol) en acetonitrilo (8 mL). Después de agitar durante 45 minutos se le agregó 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-amina (600 mg, 1,38 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos y después se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se particionó entre acetato de etilo y agua, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 50-60% de acetato de etilo en hexano, y el sólido obtenido se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexano para dar el material deseado como un sólido de color amarillo pálido (255 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 3.17 (3H, s), 3.23 (1H, d), 3.46 - 3.51 (1H, dd), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, d), 4.12 (1H, s), 4.40 (1H, s), 4.49 (2H, s), 6.88 (1H, s), 8.30 (1H).

Espectro LCMS MH+ 435, tiempo de retención 2.11 min, método básico monitor.

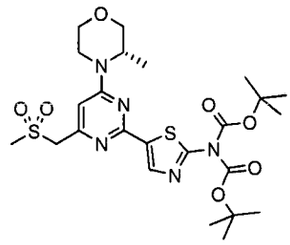
5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-amina



Una solución de *N*-[5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-*N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]carbamato de *tert*-butilo (1.7 g, 2.9 mmol) y TFA (8 mL) en DCM (15 mL) se agitó a TA durante 16 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se hizo básico con solución acuosa de amoníaco. El producto se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el material deseado como un sólido blanco (1 g).

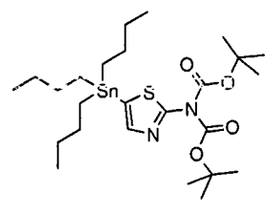
Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 - 1.22 (3H, m), 3.13 - 3.18 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.97 (1H, dd), 4.04 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.40 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.40 (2H, s), 7.73 (1H, s)
Espectro LCMS MH+ 370, tiempo de retención 1.38 min, método básico monitor.

N-[5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-*N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]carbamato de *terc*-butilo



Una mezcla de *N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-*N*-(5-tributilestannil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3 g, 5.1 mmol), 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1 g, 3.2 mmol) tetrakis (trifenilfosfina) paladio (50 mg), en tolueno (10 mL) se calentó a 105 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le realizó una cromatografía en sílice para dar el material deseado (1.7 g).
Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (3H, d), 1.53 (9H, s), 3.18 (3H, s), 3.55 (1H, t), 3.62 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.10 (1H, s), 3.90 (1H, s), 3.98 (2H, s), 6.80 (1H, s), 8.18 (1H, s)
Espectro LCMS MH+ 570, tiempo de retención 2.89 min, método básico monitor.

N-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]-*N*-(5-tributilestannil-1,3-tiazol-2-il) carbamato de *terc*-butilo

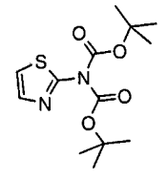


Se agregó n-butillitio (1.6 M en hexanos, 30 mL, 0.48 mol) a diisopropilamina (6.7 mL, 0.48 mol) en THF (480 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se enfrió a

-78 °C. Se agregó *N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-*N*-(1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (12 g, 0.05 mol) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó cloruro de tributilestaño (16.3 mL) y la solución se agitó durante 30 minutos antes de permitir que alcanzara la TA. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se les realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 5-15% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un aceite transparente (9 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)

N-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]-*N*-(1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo

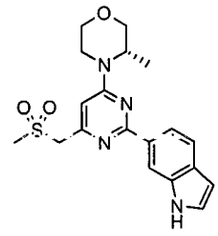


Una solución de 2-aminotiazol (5 g, 0.05 mol), (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil carbonato de *tert*-butilo (27.8 g, 0.15 mol) y DMAP (100 mg) en THF (100 mL) se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 8% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (12 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)

Espectro LCMS MH- 299, tiempo de retención 2.6 min, método básico monitor

Ejemplo 35: 6-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol

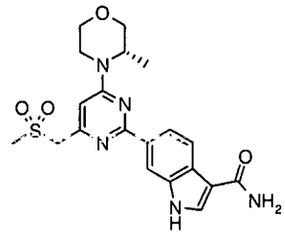


Una mezcla de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (350 mg, 1.15 mmol), ácido 1*H*-indol-6ilborónico (277 mg, 1.72 mmol), solución acuosa de carbonato ácido de sodio 2 M (1.5 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (45 mg) en DMF (2 mL), DME (4 mL), agua (2 mL) y etanol (2 mL), se desgasificó varias veces y después se calentó a 95°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con acetato de etilo, y el sólido obtenido se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar el material deseado como un sólido de color beige (390 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 (3H, d), 3.18-3.28 (4H, m), 3.51 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.52 (3H, s), 6.48 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.45 (1H, s), 11.30 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 337, tiempo de retención 2.12 min, método básico monitor.

Ejemplo 36: 6-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carboxamida,



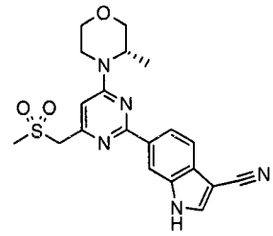
Una suspensión de 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo (43 mg, 0.10 mmol), en una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (2 mL), amoníaco acuoso (1.5 mL) y etanol (2 mL) se agitó a TA durante 7 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y el residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexano para dar el material deseado como un sólido amarillo (27 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (3H, d), 3.19 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.40 (1H, t), 3.55 (1H, dd), 3.70 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.18 (1H, d), 4.45 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.12 (2H, s), 8.43 (1H, s), 9.80 (1H, s), 11.40 (1H, s).

Espectro LCMS MH+430, tiempo de retención 1.46 min, método básico monitor.

La preparación de 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo se describe a continuación.

6-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-3-carbonitrilo

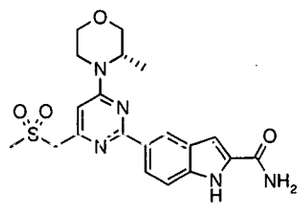


Una suspensión de 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol (200 mg, 0.52 mmol), en acetonitrilo seco (15 mL), se calentó hasta que todo el material se disolvió. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó isocianato de clorosulfonilo (0.045 mL), seguido de DMF seca (3 mL). Después de 3.5 horas la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 70% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un sólido color crema (45 mg).

Espectro LCMS: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (3H, t), 3.15 (3H, s), 3.30 (1H, dd), 3.58 (1H, dd), 3.70 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.47 (2H, s), 4.53 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.68 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.55 (1H, s), 12.0 (1H, s).
Espectro LCMS MH+ 412, tiempo de retención 2.01 min, método básico monitor.

La preparación de 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol se describió antes.

Ejemplo 37: 5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida,



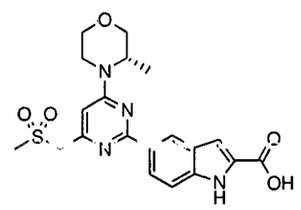
Se agregaron trietilamina (0,1 mL, 0,73 mmol) y HATU (222 mg, 0,58 mmol) a una suspensión en agitación de ácido 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxílico (210 mg, 0,48 mmol), en DCM (10 mL) a TA. Después de 10 minutos se agregó una solución acuosa de amoníaco (2 mL) y la reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 0-5% de metanol en acetato de etilo, y el sólido obtenido se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexano para dar el material deseado (85 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (3H, d), 3.24 - 3.26 (3H, m), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.5 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.65 (1H, s), 11.70 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 430, tiempo de retención 1.59 min, método básico monitor.

La preparación del ácido 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxílico se describe a continuación.

Ácido 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxílico



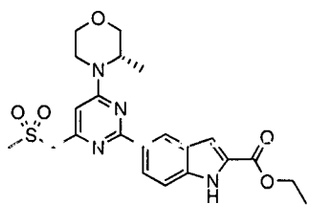
Una mezcla de 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (390 mg, 0.85 mmol) en solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (3 mL) y metanol (10 mL), se calentó a reflujo durante 4 horas. Las fases orgánicas se

eliminaron al vacío y la mezcla se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexano para dar el material deseado como un sólido color crema (210 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.22 (3H, s), 3.38 (1H, t), 3, 50 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.21` (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.45 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.65 (1H, s), 11.

Espectro LCMS MH+ 431, tiempo de retención 0.79 min, método básico monitor.

5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

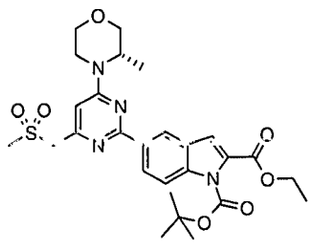


Una solución de 5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *tert*-butilo (600 mg, 1.07 mmol) en TFA (6 mL) y DCM (20 mL) se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se hizo básico con amoníaco acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar el material deseado como un sólido de color amarillo pálido (450 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (3H, d), 1.36 31H, t), 3.23 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.89 (1H, s), 4.0 (1H, dd), 4.21 (1H, s), 4.38 (2H, q), 4.52 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.52 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.71 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 459, tiempo de retención 2.26 min, método básico monitor.

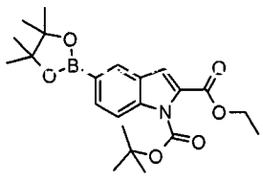
5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *tert*-butilo



Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *terc*-butilo (1.2 g, 2.9 mmol), 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (450 mg, 1,45 mmol), fosfato tribásico de potasio (1 g, 4.7 mmol) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (50 mg) en tolueno (5 mL), etanol (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 50-70 % de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado contaminado con 5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (600 mg). La mezcla cruda se usó sin purificación adicional.

Espectro LCMS; MH + 559, tiempo de retención 2.91 min, método básico monitor.

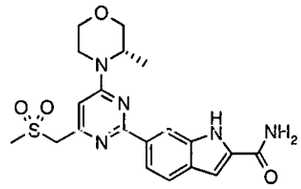
5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *terc*-butilo



Una mezcla de 5-cloroindol-1,2-dicarboxilato de etilo y *terc*-butilo (1.45 g, 4.5 mmol), bis(pinacolato)diborano (1.4 g, 5.5 mmol) triciclohexilfosfina (93 mg, 0.33 mol), bis(dibencilidenacetona)paladio (80 mg) y acetato de potasio (684 mg, 6.97 mmol) en dioxano (30 mL), se desgasificó varias veces y después se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 15% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un sólido de color amarillo pálido (1.2 g).

Espectro LCMS; no se observó ión MH+, tiempo de retención 2.53 min, método básico monitor

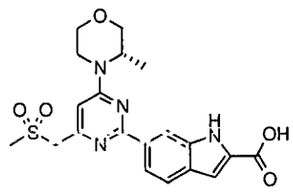
Ejemplo 38: 6-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida,



Se agregaron trietilamina (0.095 mL, 0.68 mmol) y HATU (205 mg, 0.54 mmol) a una suspensión en agitación de ácido 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxílico (195 mg, 0.43 mmol), en DCM (10 mL) a TA. Después de 10 minutos se agregó una solución acuosa de amoníaco (2 mL) y la reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 0-10% de metanol en acetato de etilo, para dar el material deseado como un sólido amarillo (10 mg).
Espectro NMR: ^{1}H NMR (500.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 3.27 (4H, m), 3.55 (1H, dd), 3.68 (1H, s), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.19 (1H, s), 4.52 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.48 (1H, s,), 11.65 (1H, s).
Espectro LCMS MH+430, tiempo de retención 1.72 min, método básico monitor.

La preparación del ácido 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxílico se describe a continuación.

Ácido 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxílico

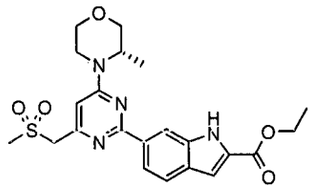


Una mezcla de 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (430 mg, 1 mmol) en solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (3 mL) y metanol (15 mL), se calentó a reflujo durante 4 horas. Las fases orgánicas se eliminaron al vacío y la mezcla se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexano para dar el material deseado como un sólido color crema (200 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 3.26 (4H, s), 3.52 (1H, dd), 3.69 (1H, d), 3.79 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.52 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.62 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.52 (1H, s), 11.40 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 431, tiempo de retención 0.91 min, método básico monitor.

6-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

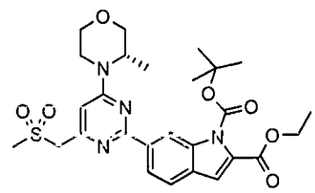


Una solución de 6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *terc*-butilo (800 mg, 1.43 mmol) en TFA (4 mL) y DCM (10 mL) se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se hizo básico con amoníaco acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar el material deseado como un sólido blanco (480 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (3H, d), 1.35 (3H, t), 3.25 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.70 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.48 (1H, q), 4.55 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.72 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.55 (1H, s), 12.00 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 459, tiempo de retención 2.39 min, método básico monitor.

6-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *tert*-butilo

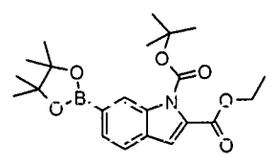


Una mezcla de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *tert*-butilo (918 mg, 2.2 mmol), 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (450 mg, 1.45 mmol), fosfato tribásico de potasio (1.1 g, 5.1 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (50 mg) en tolueno (5 mL), etanol (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 50-70 % de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (800 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 1.32 (3H, t), 1.63 (9H, s), 3.28 (3H, s), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.88 (1H, s), 4.0 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.35 (1H, q), 4.52 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.80 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.98 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 559, tiempo de retención 2.97 min, método básico monitor.

6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1,2-dicarboxilato de etilo y *tert*-butilo



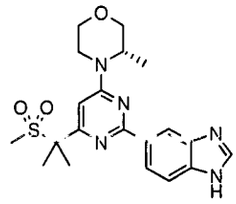
Una mezcla de 6-bromoindol-1,2-dicarboxilato de etilo y *tert*-butilo (3 g, 8.1 mmol), bis(pinacolato)diborano (2.48 g, 0.97 mmol), acetato de potasio (3.2 g, 0.032 mol) y aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]paladio II) diclorometano (200 mg) en dioxano (25 mL), se desgasificó varias veces y después se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se

lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. Al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 15% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como una goma incolora (2.17 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (15H, s), 1.57 (9H, s), 4.33 (2H, q), 7.28 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.89 (1H, s).

Espectro LCMS; no se observó ión MH+, tiempo de retención 2.78 min, método básico monitor

Ejemplo 39: 5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol



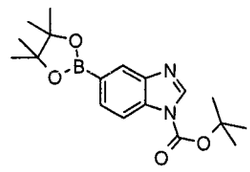
Se hizo burbujear nitrógeno a través de una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (464 mg, 1.34 mmol), 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (250 mg, 0.75 mmol), carbonato de sodio (397 mg, 3.75 mmol), tetrakis trifenilfosfina paladio (50 mg) en DME (4 mL) y agua (0.5 mL) durante 15 minutos y después se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en DCM. Se agregó TFA (6 mL) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 30 minutos antes de ser concentrada al vacío y particionada entre DCM y ácido clorhídrico 2 M. La capa acuosa se hizo básica con amoníaco y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para dar el material deseado como un sólido de color crema (280 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H, d), 1.78 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, d), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.25 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.30 (2h, S), 8.62 (1H, s), 12.55 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 416, tiempo de retención 1.84 min, método básico monitor.

La preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe a continuación.

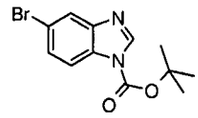
5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 5-bromobenzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.5 g, 8.5 mmol), bis(pinacolato)diborano (2.56 g, 10.07 mmol), acetato de potasio (3.3 g, 33.67 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno]paladio II) diclorometano (200 mg) en dioxano (25 mL), se desgasificó varias veces y después se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se evaporó y se disolvió en DCM, se filtró y al filtrado se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como una goma de color amarillo pálido (2.65 g).

Espectro LCMS M(-BOC)H+ 245, tiempo de retención 1.90 min, método básico monitor.

5-Bromobenzoimidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

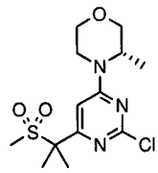


Una solución de 5-bromo-1*H*-benzoimidazol (2 g, 10.1 mmol), (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil carbonato de *tert*-butilo (3.3 g, 15.1 mmol) y DMAP (200 mg) en THF (30 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron y al residuo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como una mezcla de los isómeros (2.5 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

Espectro LCMS; no se observó ión MH+, tiempo de retención 2.67 min, método básico monitor.

La preparación de 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina se describe a continuación.

2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina

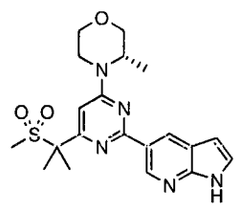


Se disolvió 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (2.1 g, 6.87 mmol) en DMF (20 mL) y la reacción se enfrió hasta -5 °C. Se agregó *terc*-butóxido de sodio (650 mg, 6.87 mmol) a la reacción, seguido de yodometano (0.4 mL, 6.87 mmol), manteniendo la temperatura a -5 °C. Después se agregaron un segundo equivalente de *terc*-butóxido de sodio (650 mg, 6.87 mmol) y yodometano (0.4 mL, 6.87 mmol) y la reacción se agitó a -5 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó DCM (20 mL) y la reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (20 mL). La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Al sólido crudo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado (2.2 g).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.21 (d, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.86 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 334, tiempo de retención 1.85 min, método básico 5 min

Ejemplo 40: 3-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-5,7-diazabiciclo [4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno



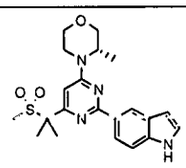
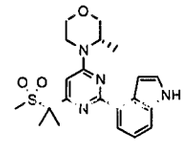
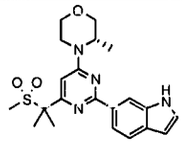
Una mezcla de 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (150 mg, 0.45 mmol), ácido 5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-3-ilborónico (130 mg, 0.81 mmol), carbonato de sodio (238 mg, 2.2 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (50 mg) en DME (4 mL) y agua (0.6 mL) se calentó durante 4 horas a 90 °C. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con

agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa básica para dar el material deseado (148 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (3H.d), 1.80 (6H, s), 3.03 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.0 (1H, d), 4.30 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.58 (1H, d), 6.80 (1H, s), 7.55-7.70 (2H, m), 8.87 (1H, s), 9.25 (1H, s), 11.85 (1H, s).

Espectro LCMS MH+ 416, tiempo de retención 1.94 min, método básico monitor.

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
41		5-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1*H*-indol	415	2.24
42		4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1*H*-indol	415	2.14
43		6-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1*H*-indol	415	2.32

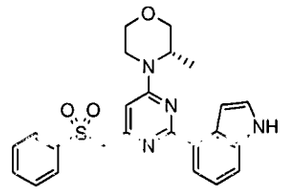
Ejemplo 41: ^{1}H NMR (400.13MHz DMSO-d6) δ 1.25 (3H, d), 1.75 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.22 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.0 (1H, dd), 4.28 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.72 (1h, S), 7.38 (1H, d), 7.42 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.62 (1H, s), 11.20 (1H, s).

Ejemplo 42: ^{1}H NMR (400.13MHz DMSO-d6) δ 1.28 (3H, d), 1.80 (6H, s), 3.0 (3H, s), 3.25 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.68 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.01 (1H, d), 4.25 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.18 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.52 (1H, d), 8.12 (1H, s), 11.20 (1H, s).

Ejemplo 43: ^{1}H NMR (400.13MHz DMSO-d6) δ 1.25 (3H,d), 1.79 (6H,s), 3.08 (3H,s), 3.20-3.30 (4H,m), 3.52 (1H,dd), 3.69 (1H,dd), 3.79 (1H,d), 4.02 (1H,d), 4.25 (1H,d), 4.64 (1H,s), 6.48 (1H,s), 6.79 (1H,s), 7.45 (1H,d), 7.61 (1H,d), 8.10 (1H,d), 8.47(1H,s), 11.25(1H,s).

La preparación de 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina se describió antes.

Ejemplo 44: 4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-indol



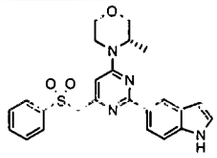
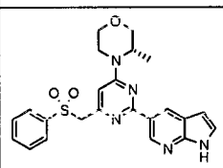
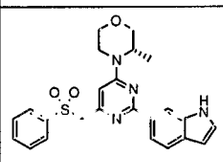
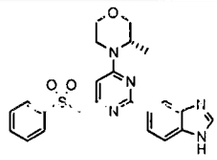
A una solución de 4-(bencenosulfonilmetil)-2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (200 mg, 0.54 mmol) en etanol se le agregó tolueno (1 mL), agua (1 mL), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (219 mg, 1.36 mmol), ortofosfato tripotásico (404 mg, 1.90 mmol) y paladio bis(tri-t-butilfosfina) (16.74 mg, 0.03 mmol). La reacción se desgasificó, después se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 2 horas.

La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con agua (5 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con un gradiente de elución de 0 a 10% (amoníaco 3.5 M en etanol) en DCM, para dar el material deseado como un sólido beige (130 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.22 (1H, m), 3.50 (1H, t), 3.66 (1H, m), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.39 (1H, s), 4.75 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.61 (2H, t), 7.71 (2H, t), 7.85 (2H, d), 11.15 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 449, tiempo de retención 1.96 min

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga a partir del ácido borónico o el éster borónico adecuado.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención(min)
45		5-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-indol	449	2.23
46		3-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno	450	1.97
47		6-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-indol	449	2.20
48		5-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol	450	1.71

Ejemplo 45: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 (3H, d), 3.22 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.13 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.72 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.64 (2H, t), 7.79 (2H, m), 7.85 (2H, d), 8.15 (1H, s), 11.17 (1H, s)

Ejemplo 46: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, d), 3.26 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.15 (1H, d), 4.42 (1H, s), 4.74 (2H, s), 6.52 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.64 (2H, t), 7.77 (1H, m), 7.85 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.82 (1H, d), 11.76 (1H, s)

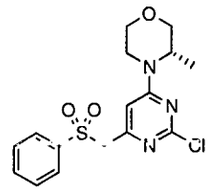
Ejemplo 47: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.19 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, m), 4.11 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.72 (2H, s), 6.45 (1H,

m), 6.59 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.48 (2H, d), 7.64 (1H, t), 7.71 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.84 (2H, m), 8.14 (1H, s), 11.19 (1H, s)

Ejemplo 48: ^{1}H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, d), 3.20 (1H, m), 3.50 (1H, t), 3.65 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.12 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.73 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.87 (3H, m), 8.25 (2H, m), 12.51 (1H, s)

La preparación de 4-(bencenosulfonilmetil)-2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina se describe a continuación.

4-(Bencenosulfonilmetil)-2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina

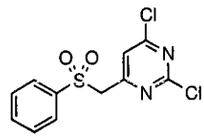


Se disolvió 4-(bencenosulfonilmetil)-2,6-dicloropirimidina (2.8 g, 9.24 mmol) en DCM (20 mL) y se agitó (en atmósfera de nitrógeno) a -5 °C. Se agregó trietilamina (1.42 mL, 10.17 mmol) para dar una solución de color marrón transparente. Se disolvió (3*S*)-3-metilmorfolina (935 mg, 9.24 mmol) en DCM y se agregó gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5 °C. Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se lavó con agua (50 mL), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Al material crudo se le realizó una cromatografía en sílice, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (2.6 mg).

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 (d, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80 (m, 2H)

Espectro LCMS: MH+ 368, tiempo de retención 1.95 min, método básico 5 min

4-(Bencenosulfonilmetil)-2,6-dicloropirimidina

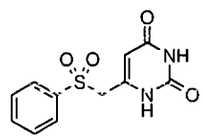


Se agregó 6-(bencenosulfonilmetil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (13.3 g, 49 mmol) a oxicloruro de fósforo (100 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de oxicloruro de fósforo se eliminó al vacío. El residuo se hizo azeótropo con tolueno (2 x 100 mL) y se disolvió en DCM. Esta mezcla se vertió lentamente sobre hielo (1 L) y se agitó durante 20 minutos, después se extrajo con DCM (3 x 500 mL) Los extractos se combinaron, se secaron en sulfato magnesio y después se concentraron al vacío para dar el material deseado como un sólido marrón (12 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ4.97 (s, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (m, 3H)

Espectro LCMS: M-H 301, tiempo de retención 2.08 min, Método 5 min básico

6-(Bencenosulfonilmetil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona

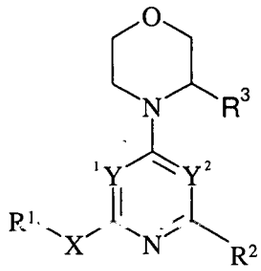


Se disolvió 6-(clorometil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (8 g, 50 mmol) en DMF (200 mL) y se le agregó sal sódica del ácido bencenosulfínico (9,8 g, 60 mmol). La reacción se calentó a 125 °C durante 2 horas, después se dejó enfriar y la suspensión se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. El material crudo se lavó con agua (100 mL), se filtró y después se trituró con acetonitrilo para dar el material deseado como un sólido color crema (13.2 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

Espectro NMR: ^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ4.46 (s, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 10.85 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

X es un grupo de unión seleccionado entre $-CR^4=CR^5-$, $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

^{1}Y e **Y^2** son independientemente N o CR^8 siempre que uno de ^{1}Y e Y^2 es N el otro es CR^8;

R^1 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, R^9, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo y heterociclilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$,$-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$;

R^3 se selecciona entre halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y **R^5** son independientemente hidrógeno o C_{1-6}alquilo;

o **R^1** y **R^4** junto con el átomo o átomos a los cuales están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros donde 1, 2 ó 3 átomos de carbono del anillo están opcionalmente reemplazados por N, O o S y donde el anillo está opcionalmente sustituido con

uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^6 y **R^7** se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, nitro y C_{1-6}alquilo;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano y C_{1-6}alquilo;

R^9 y **R^{10}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{11} y **R^{12}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi, amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo;

R^{13}, **R^{14}**, **R^{15}** y **R^{16}** son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre C_{1-6}alquilo, carbociclilo, carbociclilC_{1-6}alquilo, heterociclilo y heterociclilC_{1-6}alquilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, hidroxi, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxi, haloC_{1-6}alquilo, haloC_{1-6}alcoxi, hidroxiC_{1-6}alquilo, hidroxiC_{1-6}alcoxi, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alcoxiC_{1-6}alcoxi,

amino, C_{1-6}alquilamino, bis(C_{1-6}alquil)amino, aminoC_{1-6}alquilo, (C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, bis(C_{1-6}alquil)aminoC_{1-6}alquilo, cianoC_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilsulfonilo, C_{1-6}alquilsulfonilamino, C_{1-6}alquilsulfonil(C_{1-6}alquil)amino, sulfamoilo, C_{1-6}alquilsulfamoilo, bis(C_{1-6}alquil)sulfamoilo, C_{1-6}alcanoilamino, C_{1-6}alcanoil(C_{1-6}alquil)amino, carbamoilo, C_{1-6}alquilcarbamoilo y bis(C_{1-6}alquil)carbamoilo.

2. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 1 donde ^1Y es CH e Y^2 es N.

3. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 donde X es $-S(O)_2CR^6R^7-$ o $-C(O)NHR^4-$.

4. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 3 donde X es $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ o -C(O)NH-.

5. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R^1 es un grupo seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo y 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 5 donde $-XR^1$ es un grupo seleccionado entre $-CH_2SO_2-R^1$ y $-C(CH_3)_2SO_2-R^1$ donde R^1 es metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo o fenilo; o $-XR^1$ es $-NHCO-R^1$ donde R^1 es 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-metoxi-3-trifluorometilfenilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-metoxipiridin-4-ilo, 2-acetamidopiridin-5-ilo, 2-acetamidopiridin-4-ilo o 4-[(anilinocarbonil)amino]fenilo.

7. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^2 se selecciona entre morfolinilo,

piperidinilo, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, fenoxi, pirrolidinilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CONH(CH_3)_2$.

8. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^2 es (pirazol-3-il)amino, hidroxipiperidinilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, azaindolilo, bencimidazol-5-ilo, 3-(pirazol-4-il)fenilo, 4-(pirazol-4-il)fenilo, 2-aminocarbonilindol-5-ilo, 3-aminocarbonilindol-5-ilo, 2-aminocarbonilindol-6-ilo, 3-aminocarbonilindol-6-ilo, morfolinilo, 2-(pirazol-4-il)tiazol-5-ilo o metilmorfolinilo.

9. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre cualquiera de:
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-metoxibenzamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-3-metoxibenzamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-3-metoxibenzamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-6-metoxipiridina-3-carboxamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-2-metoxipiridina-4-carboxamida,
6-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]piridina-3-carboxamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-2-metoxibenzamida,
2-Acetamido-N-[2,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]piridina-4-carboxamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-3-fluoro-4-metoxibenzamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-2-metoxipiridina-4-carboxamida,
6-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]piridina-3-carboxamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-2-metoxibenzamida,
2-Acetamido-N-[4,6-bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]piridina-4-carboxamida,
N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-3-fluoro-4-metoxibenzamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-(fenilcarbamoilamino)benzamida,

N-[4,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-4-(fenilcarbamoilamino)benzamida,
N-[2,6-Bis[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-metoxibenzamida,
2-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina,
1-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]piperidin-3-ol,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-morfolin-4-ilpirimidina,
3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno,
5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-(Butan-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-(Butan-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-(Etilsulfonilmetil)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-N-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidina,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]pirimidina,
5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-3-carboxamida,
4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-1,3-tiazol-5-il]pirimidina,
6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol,
6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-3-carboxamida,
5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,
6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carboxamida,
5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno,

5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-indol,
4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-indol,
6-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1H-indol,
4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
5-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol,
3-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-yl]-5,7-diazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraeno,
6-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol, y
5-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para usar como un medicamento en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

11. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

12. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano.

13. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente como un ser humano.

14. Un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

15. Un método para tratar cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares en un animal de sangre caliente como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

16. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de fórmula (I), como los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Bureau International

(43) Fecha de publicación internacional
15 de Enero de 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/007751 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/050549

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de Julio de 2008 (08.07.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/948,570 9 de Julio de 2007 (09.07.2007) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje, (SE).

(71) Solicitante *(para MG sólo)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GE]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/solicitantes *(sólo US)*: **FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle** [GB/GB]; AstraZeneca P. & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **PIKE, Kurt, Gordon** [GB/GB]; AstraZeneca P. & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Mandatario: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

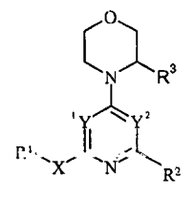
(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- *con informe de búsqueda internacional*
- *antes de la expiración del límite de tiempo para enmienda de las reivindicaciones, será publicado de nuevo en el supuesto de recepción de dichas enmiendas.*

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:
23 de Abril de 2009

(54) Title: TRISUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIMIDINA TRISUSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I) or a pharamaceutically acceptable salt thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use intherapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y en particular en enfermedades mediadas por una quinasa mTOR y una o más enzimas PI3K.

WO 2009/007751 A3

192

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D413/14 C07D417/14 C07D471/04 A61K31/5377 A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	WO 2007/042806 A (LUDWIG INST CANCER RES [CH]; CANCER REC TECH LTD [GB]; CANCER RES INST) 19 de abril de 2007 (2007-04-19) páginas 59-60; reivindicaciones 1,9; ejemplos S2,T2,U2,Z2,3	1-17
X	WO 2007/066102 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FASS MARTIN [GB]; ROBINS) 14 de junio de 2007 (2007-06-14) ejemplos 1-3 en la página 78, páginas 6-9; reivindicación 1	1-17

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
11 de febrero de 2009	04/03/2009
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional OFICINA EUROPEA DE PATENTES, P.B. 5818 Patentlaan 2 Patentlaan 2, Rijswijk, Países Bajos Nº de teléfono (+31-70) 340-2040 Nº de fax (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Grassi Damian

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	BASE DE DATOS CA [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; MINAMI, SHINSAKU ET AL:"Aminopiridinas -4-sustituidas con 2(ó 6)-nitrofurilllvinilo" XP002505932 recuperado de STN Número de acceso de la base de datos 1967:421923 ejemplos 4592-48-7 & JP 42 004345 B4 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 de febrero de 1967 (1967-02-22)	1, 2, 16
X	US 2002/086858 A1 (BREU VOLKER [DE] ET AL) 4 de julio de 2002 (2002-07-04) párrafos [0001], [0077], [0078]; reivindicación 1	1, 2, 16, 17
X	WO 2006/124874 A (KALYPSYS INC [EE.UU.]; GAHMAN TIMOTHY C [EE.UU.]; LANG HENGYUAN [EE.UU.]; DAVIS RO) 23 de noviembre de 2006 (2006-11-23) página 51; reivindicación 1; ejemplo 136 página 12, líneas 13-23	1-17
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU; 3 de enero de 2003 (2003-01-03), XP002514432 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 478043-19-5 compuestos 478043-19-5	1-9
X	REG. DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 3 de enero de 2003 (2003-01-03), XP002514433 recuperado de STN Database accession no. 478031-34-4 compounds 478031-34-4	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 31 de diciembre de 2002 (2002-12-31), XP002514434 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 477886-32-1 compuestos 477886-32-1	1-9

294

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	REGISTRO DE BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL.ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 31 de diciembre de 2002 (2002-12-31), XP002514435 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 477886-25-2 compuestos 477886-25-2	1, 9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 31 de diciembre de 2002 (2002-12-31), XP002514436 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 477867-18-8 compuestos 477867-18-8	1, 9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 31 de diciembre de 2002 (2002-12-31), XP002514437 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 477867-03-1 compuestos 477867-03-1	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 31 de diciembre de 2002 (2002-12-31), XP002514438 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 477866-96-9 compuestos 477866-96-9	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 31 de diciembre de 2002 (2002-12-31), XP002514439 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 477866-88-9 compuestos 477866-88-9	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 31 de diciembre de 2002 (2002-12-31), XP002514440 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 477866-84-5 compuestos 477866-84-5	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 4 de junio de 2001 (2001-06-04), XP002514441 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 339278-96-5 compuestos 339278-96-5	1-9

295

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	REGISTRO DE BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL.ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.;4 de junio de 2001 (2001-06-04), XP002514442 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 339278-95-4 compuestos 339278-95-4	1, 9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 4 de junio de 2001 (2001-06-04), XP002514443 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 339278-90-9 compuestos 339278-90-9	1, 9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 4 de junio de 2001 (2001-06-04), XP002514444 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 339278-88-5 compuestos 339278-88-5	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 4 de junio de 2001 (2001-06-04), XP002514445 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 339278-82-9 compuestos 339278-82-9	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 4 de junio de 2001 (2001-06-04), XP002514446 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 339278-75-0 compuestos 339278-75-0	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 30 de mayo de 2001 (2001-05-30), XP002514447 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 338967-72-9 compuestos 338967-72-9	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 30 de mayo de 2001 (2001-05-30), XP002514448 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 338967-57-0 compuestos 338967-57-0	1-9

296

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	REGISTRO DE BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 30 de mayo de 2001 (2001-05-30), XP002514449 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 338967-56-9 compuestos 338967-56-9	1, 9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 30 de mayo de 2001 (2001-05-30), XP002514450 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 338961-71-0 compuestos 338961-71-0	1, 9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 30 de mayo de 2001 (2001-05-30), XP002514451 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 338960-59-1 compuestos 338960-59-1	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 6 de febrero de 2001 (2001-02-06), XP002514452 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 320421-35-0 compuestos 320421-35-0	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 6 de febrero de 2001 (2001-02-06), XP002514453 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 320421-27-0 compuestos 320421-27-0	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 6 de diciembre de 2000 (2000-12-06), XP002514454 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 306980-67-6 compuestos 306980-67-6	1-9
X	REGISTRO DE LA BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 17 de noviembre de 2000 (2000-11-17), XP002514455 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 303147-55-9 compuestos 303147-55-9	1-9

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
X	REGISTRO DE BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 17 de noviembre de 200 (2000-11-17), XP002514456 recuperado de STN Nº de acceso de la base de datos 303147-15-1 compuestos 303147-15-1	1, 9
X	EP 0 407 899 A (HOECHST AG [DE] HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE]) 16 de enero de 1991 (1991-01-16) página 27; reivindicación 1; compuesto 6.13	1, 9
P, X	WO 2007/080382 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE PURT GORDON [GB]; F) 19 de julio de 2007 (2007-07-19) todo el documento	1-17
E	WO 2008/125833 A (FIRAMED LTD [GB]; INST OF CANCER RES [G.E]; BAKER STEWART JAMES [GB]; G) 23 de octubre de 2008 (2008-10-23) todo el documento	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

Recuadro II **Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones conforme al Artículo 17(2)(a) por los siguientes motivos:

1. ☐ Las reivindicaciones nºs:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

2. ☐ Las reivindicaciones nºs:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones nºs:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III **Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)**

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

véase hoja adicional

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.

2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.

3. ☒ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones nºs:

1-17 (todas las partes)

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo, En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones nºs:

Indicación en cuanto a la protesta

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.

☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo estabecido para ello.

☒ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de búsqueda internacional encontró multiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como a continuación se indica:

1. reivindicaciones: 1, 2, 5, 7, 8, 10-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es un grupo de unión seleccionado entre -CR4=CR5-, -CR4=CR5CR6R7-, -CC-, -CCCR6R7- o -CR6R7CC-.

2. reivindicaciones: 1, 2, 5, 7, 8, 10-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es -CR6R7CR5=CR4- y R1 es hidrógeno o un sustituyente.

3. reivindicaciones: 1, 2, 5, 7, 8, 10-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es -CR6R7CR5=CR4- y R1 y R4 forman un anillo carbocíclico (el grupo no es unitario, podría sin embargo ser buscado sin mayor esfuerzo).

4. reivindicaciones: 1, 2, 5, 7, 8, 10-17 (todas las partes)

   Llos compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es -CR6R7CR5=CR4- y R1 y R4 forman un anillo heterocíclico.

5. reivindicaciones: 1-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es un grupo de unión seleccionado entre -NR4CR6R7-, -OCR6R7-, S(O)O-2CR6R7-, C(O)NR4CR6R7-, -NR4C(O)CR6R7-, NR4C(O)NR5CR6R7-, -NR4S(O)2CR6R7- o -S(O)2NR4CR6R7-.

6. reivindicaciones: 1-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es -C(O)NR4-

7. reivindicaciones: 1, 2, 5, 7, 8, 10-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es -NR4C(O)-.

8. reivindicaciones: 1, 2, 5, 7, 8, 10-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es -NR4C(O)NR5-.

9. reivindicaciones: 1, 2, 5, 7, 8, 10-17 (todas las partes)

   Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual X es -S(O)2NR4- o -NR4S(O)2-.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/050549

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 2007042806	A	19-04-2007	EP 1945627	A1	23-07-2008
			EP 1951683	A1	06-08-2008
			WO 2007042810	A1	19-04-2007
WO 2007066102	A	14-06-2007	NINGUNO		
JP 42004345	B4		NINGUNO		
US 2002036358	A1	04-07-2002	AT 340784	T	15-10-2006
			AU 2790502	A	21-05-2002
			AU 2002227905	B2	05-10-2006
			BR 0115045	A	03-02-2004
			CA 2427350	A1	16-05-2002
			CN 1473156	A	04-02-2004
			DE 60123458	T2	02-08-2007
			DK 1335906	T3	05-02-2007
			WO 0238551	A1	16-05-2002
			EP 1335906	A1	20-08-2003
			ES 2271100	T3	16-04-2007
			JP 2004524279	T	12-08-2004
			MX PA03004136	A	19-08-2003
			PA 8531701	A1	30-06-2003
			UY 27018	A1	20-06-2002
			ZA 200302970	A	15-07-2004
WO 2006124874	A	23-11-2006	NINGUNO		
EP 0407399	A	16-01-1991	DE 3922735	A1	24-01-1991
			HU 54280	A2	28-02-1991
			PT 94645	A	20-03-1991
			US 5250530	A	05-10-1993
WO 2007080382	A	19-07-2007	AU 2007204208	A1	19-07-2007
			CA 2635997	A1	19-07-2007
			EP 1979325	A1	15-10-2008
			KR 20080083188	A	16-09-2008
			NO 20082730	B	07-10-2008
WO 2008125833	A	23-10-2008	NINGUNO		

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/007751 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050549

(22) International Filing Date: 8 July 2008 (08.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/948,570 9 July 2007 (09.07.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle** [GB/GB]; AstraZeneca P. & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GE). **PIKE, Kurt, Gordon** [GB/GB]; AstraZeneca P. & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

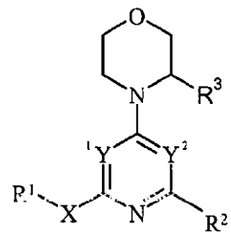
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, 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*

(88) Date of publication of the international search report:
23 April 2009

(54) Title: TRISUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I) or a pharamaceutically acceptable salt thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use intherapy, for example in the treatment of proliferative disease such as cancer and particularly in disease mediated by an mTOR kinase and/or one or more PI3K enzyme.

WO 2009/007751 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 C07D417/14 C07D471/04 A61K31/5377 A61P35/00

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)
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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/042806 A (LUDWIG INST CANCER RES [CH]; CANCER REC TECH LTD [GB]; CANCER RES INST) 19 April 2007 (2007-04-19) pages 59-60; claims 1,9; examples S2,T2,U2,Z2,3	1-17
X	WO 2007/066102 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]; ROBINS) 14 June 2007 (2007-06-14) examples 1-3 on page 78, pages 6-9; claim 1	1-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 February 2009	04/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Grassi, Damian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050549

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MINAMI, SHINSAKU ET AL: "2(or 6)-Nitrofurylvinyl-4-substituted aminopyrimidines" XP002505932 retrieved from STN Database accession no. 1967:421928 examples 4592-48-7 & JP 42 004345 B4 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 February 1967 (1967-02-22) -----	1,2,16
X	US 2002/086858 A1 (BREU VOLKER [DE] ET AL) 4 July 2002 (2002-07-04) paragraphs [0001], [0077], [0078]; claim 1 -----	1,2,16, 17
X	WO 2006/124874 A (KALYPSYS INC [US]; GAHMAN TIMOTHY C [US]; LANG HENGYUAN [US]; DAVIS RO) 23 November 2006 (2006-11-23) page 51; claim 1; example 136 page 12, lines 13-23 -----	1-17
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 January 2003 (2003-01-03), XP002514432 retrieved from STN Database accession no. 478043-19-5 compounds 478043-19-5 -----	1-9
X	DATABASE RE [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 January 2003 (2003-01-03), XP002514433 retrieved from STN Database accession no. 478031-34-4 compounds 478031-34-4 -----	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 December 2002 (2002-12-31), XP002514434 retrieved from STN Database accession no. 477986-32-1 compounds 477986-32-1 -----	1-9

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050549

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 December 2002 (2002-12-31), XP002514435 retrieved from STN Database accession no. 477886-25-2 compounds 477886-25-2	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 December 2002 (2002-12-31), XP002514436 retrieved from STN Database accession no. 477867-18-8 compounds 477867-18-8	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 December 2002 (2002-12-31), XP002514437 retrieved from STN Database accession no. 477867-03-1 compounds 477867-03-1	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, 31 December 2002 (2002-12-31), XP002514438 retrieved from STN Database accession no. 477866-96-9 compounds 477866-96-9	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 December 2002 (2002-12-31), XP002514439 retrieved from STN Database accession no. 477866-88-9 compounds 477866-88-9	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 31 December 2002 (2002-12-31), XP002514440 retrieved from STN Database accession no. 477866-84-5 compounds 477866-84-5	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 June 2001 (2001-06-04), XP002514441 retrieved from STN Database accession no. 339278-96-5 compounds 339278-96-5	1-9

-/--

6

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 June 2001 (2001-06-04), XP002514442 retrieved from STN Database accession no. 339278-95-4 compounds 339278-95-4	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 June 2001 (2001-06-04), XP002514443 retrieved from STN Database accession no. 339278-90-9 compounds 339278-90-9	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 June 2001 (2001-06-04), XP002514444 retrieved from STN Database accession no. 339278-88-5 compounds 339278-88-5	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 June 2001 (2001-06-04), XP002514445 retrieved from STN Database accession no. 339278-82-9 compounds 339278-82-9	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 June 2001 (2001-06-04), XP002514446 retrieved from STN Database accession no. 339278-75-0 compounds 339278-75-0	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 May 2001 (2001-05-30), XP002514447 retrieved from STN Database accession no. 338967-72-9 compounds 338967-72-9	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 May 2001 (2001-05-30), XP002514448 retrieved from STN Database accession no. 338967-57-0 compounds 338967-57-0	1-9

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050549

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 May 2001 (2001-05-30), XP002514449 retrieved from STN Database accession no. 338967-56-9 compounds 338967-56-9	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 May 2001 (2001-05-30), XP002514450 retrieved from STN Database accession no. 338961-71-0 compounds 338961-71-0	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 30 May 2001 (2001-05-30), XP002514451 retrieved from STN Database accession no. 338960-59-1 compounds 338960-59-1	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 February 2001 (2001-02-06), XP002514452 retrieved from STN Database accession no. 320421-35-0 compounds 320421-35-0	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 February 2001 (2001-02-06), XP002514453 retrieved from STN Database accession no. 320421-27-0 compounds 320421-27-0	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 December 2000 (2000-12-06), XP002514454 retrieved from STN Database accession no. 306980-67-6 compounds 306980-67-6	1-9
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 November 2000 (2000-11-17), XP002514455 retrieved from STN Database accession no. 303147-55-9 compounds 303147-55-9	1-9

-/--

6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050549

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 November 2000 (2000-11-17), XP002514456 retrieved from STN Database accession no. 303147-15-1 compounds 303147-15-1	1-9
X	EP 0 407 899 A (HOECHST AG [DE] HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE]) 16 January 1991 (1991-01-16) page 27; claim 1; compound 6.13	1-9
P,X	WO 2007/080382 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE KURT GORDON [GB]; F) 19 July 2007 (2007-07-19) the whole document	1-17
E	WO 2008/125833 A (FIRAMED LTD [GB]; INST OF CANCER RES [GB]; BAKER STEWART JAMES [GB]; G) 23 October 2008 (2008-10-23) the whole document	1-17

6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/050549

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [ ] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [X] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-17 (all part)

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,2,5,7,8,10-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is a linker group selected from -CR4=CR5-, -CR4=CR5CR6R7-, -CC-, -CCCR6R7- or -CR6R7CC-.

---

2. claims: 1,2,5,7,8,10-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is -CR6R7CR5=CR4- and R1 is hydrogen or a substituent.

---

3. claims: 1,2,5,7,8,10-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is -CR6R7CR5=CR4- and R1 and R4 form a carbocyclic ring (the group is not unitary, could however be searched without extra effort).

---

4. claims: 1,2,5,7,8,10-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is -CR6R7CR5=CR4- and R1 and R4 form a heterocyclic ring.

---

5. claims: 1-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is a linker group selected from -NR4CR6R7-, -OCR6R7-, -S(O)O-2CR6R7-, -C(O)NR4CR6R7-, -NR4C(O)CR6R7-, -NR4C(O)NR5CR6R7-, -NR4S(O)2CR6R7- or -S(O)2NR4CR6R7-.

---

6. claims: 1-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is -C(O)NR4-.

---

7. claims: 1,2,5,7,8,10-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is -NR4C(O)-.

---

8. claims: 1,2,5,7,8,10-17(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is -NR4C(O)NR5-.

---

9. claims: 1,2,5,7,8,10-17(all part)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds according to claim 1 in which X is -S(O)2NR4- or -NR4S(O)2-.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050549

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007042806 A	19-04-2007	EP 1945627 A1	23-07-2008
		EP 1951683 A1	06-08-2008
		WO 2007042810 A1	19-04-2007
WO 2007066102 A	14-06-2007	NONE	
JP 42004345 B4		NONE	
US 2002086858 A1	04-07-2002	AT 340784 T	15-10-2006
		AU 2790502 A	21-05-2002
		AU 2002227905 B2	05-10-2006
		BR 0115045 A	03-02-2004
		CA 2427350 A1	16-05-2002
		CN 1473156 A	04-02-2004
		DE 60123458 T2	02-08-2007
		DK 1335906 T3	05-02-2007
		WO 0238551 A1	16-05-2002
		EP 1335906 A1	20-08-2003
		ES 2271100 T3	16-04-2007
		JP 2004524279 T	12-08-2004
		MX PA03004136 A	19-08-2003
		PA 8531701 A1	30-06-2003
		UY 27018 A1	20-06-2002
		ZA 200302970 A	15-07-2004
WO 2006124874 A	23-11-2006	NONE	
EP 0407899 A	16-01-1991	DE 3922735 A1	24-01-1991
		HU 54280 A2	28-02-1991
		PT 94645 A	20-03-1991
		US 5250530 A	05-10-1993
WO 2007080382 A	19-07-2007	AU 2007204208 A1	19-07-2007
		CA 2635997 A1	19-07-2007
		EP 1979325 A1	15-10-2008
		KR 20080093188 A	16-09-2008
		NO 20082730 B	07-10-2008
WO 2008125833 A	23-10-2008	NONE	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-014087- -00000-0000

Fecha: 2010-02-09 16:56:57 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 311

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 14087
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050549
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	04784

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 ABR. 2010
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 14087
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050549
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	04785

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 ABR. 2010
adpa11