



No. 11-081450-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:09:59 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 143

QF.



11-81450

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIRIMIDIN PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 29 de Junio de 2011

P2011/000124

22-07-2011
Wu

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081450- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:09:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

PETITORIO - FORMULARIO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000124

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151- 85 Sodertalje

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: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1) Kevin Michael FOOTE, 2) Johannes Wilhelmus Maria Nissink

Dirección: AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña,

Nacionalidad o Domicilio: 1) Británica 2) Neozelandés

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/051755 Fecha Diciembre 22, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/073034 Fecha Julio 1, 2010

6

Título (54) DERIVADOS DE PIRIMIDIN INDOL PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 403/04, C07D 405/14, C07D 498/08, A61K 31/506, A61K 31/5377, A61P 35/00

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 22, 2008

(31) Número de Solicitud

61/139.681

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Junio de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. *Ver expediente NO. 08-129.814.*



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar 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.



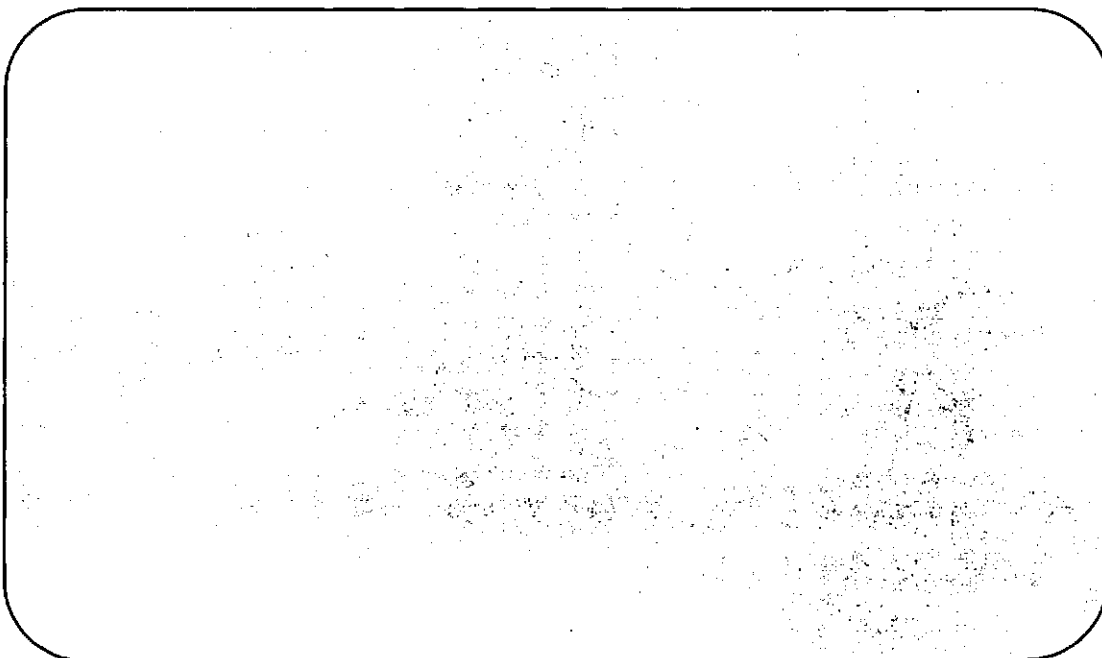
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

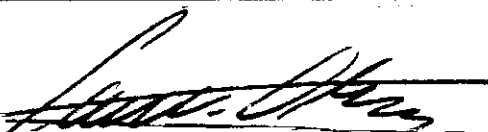


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062974

Bogotá D.C., Junio 29 de 2011 - 14:41:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444451685	29/06/2011	4.025.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081450-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:09:59
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 143

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

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".



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

Apostilla adjunta:

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
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.
<u>Certificado</u>	
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 de Justicia

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

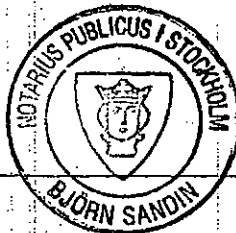
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Björn Sandin".

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahí
Simón Salino
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbascian

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

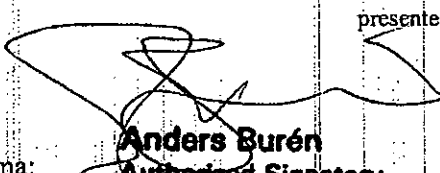
domiciliado en


Vasna Malarehamnen 9 S-151 85 Sodertälje 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

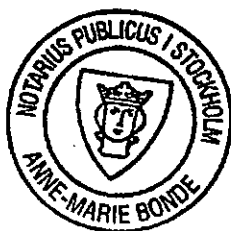
City/Country/Ciudad,País:

SODERTÄLJE



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:- Stockholm 2007-10-26
Crowns Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory



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**

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

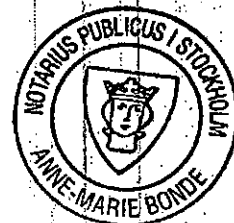
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

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):



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sundsvall Tel. 060-18 40 00 Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

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.


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

- 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 Bondé, 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 officio:

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

Apostilla adjunta:



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

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 Minjusticia

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

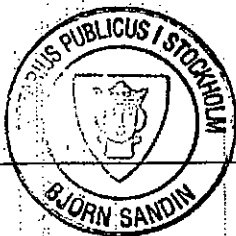
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: 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

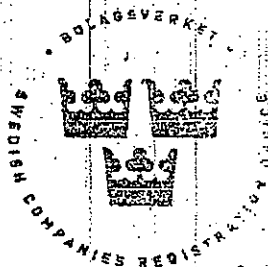


AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

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

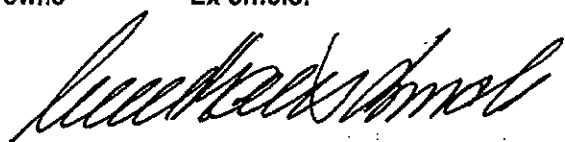
duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

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

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:



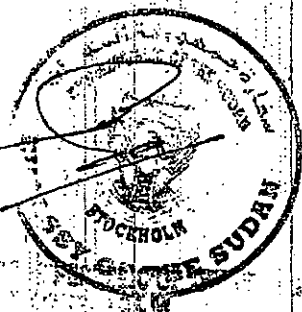
11426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm hereby
certifies that
Mr. Anna - Maria Bondé

**Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall**

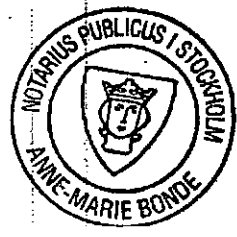
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this 14th day of August
1907

Agnes Kiderlund



SIGNATURE OF *Agnes Kiderlund*
AND STAMP OF *SE. MFA*
SIGNATURE *Mohammed Hussein*
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
1 July 2010 (01.07.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/073034 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2009/051755

(22) International Filing Date:

22 December 2009 (22.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/139,681 22 December 2008 (22.12.2008) 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): FOOTE, Kevin, Michael [GB/GB]; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). NISSINK, Johannes, Wilhelmus, Maria [NL/GB]; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

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

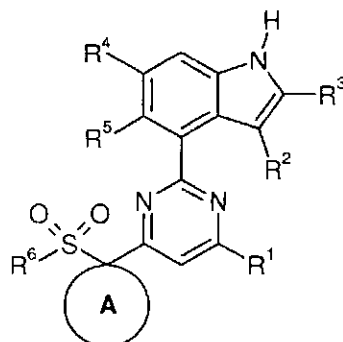
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PE, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PYRIMIDINE INDOLE DERIVATIVES FOR TREATING CANCER



(I)

(57) Abstract: There is provided pyrimidinyl indole compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, particularly for treating cancer.

WO 2010/073034 A1

PYRIMIDINE INDOLE DERIVATIVES FOR TREATING CANCER

The present invention relates to pyrimidinyl indole 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 Ataxia-telangiectasia mutated and RAD-3 related protein kinase inhibitors, commonly referred to as ATR.

ATR (also known as FRAP-Related Protein 1; FRP1; MEC1; SCKL; SECKL1) protein kinase is a member of the PI3-Kinase like kinase (PIKK) family of proteins that are involved in repair and maintenance of the genome and its stability (reviewed in Cimprich K.A. and Cortez D. 2008, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 9:616-627). These proteins co-ordinate responses to DNA damage, stress and cell-cycle perturbation. Indeed ATM and ATR, two members of the family of proteins, share a number of downstream substrates that are themselves recognised components of the cell cycle and DNA-repair machinery e.g. Chk1, BRCA1, p53 (Lakin ND et al, 1999, *Oncogene*; Tibbets RS et al, 2000, *Genes & Dev.*). Whilst the substrates of ATM and ATR are to an extent shared, the trigger to activate the signalling cascade is not shared and ATR primarily responds to stalled replication forks (Nyberg K.A. et al., 2002, *Ann. Rev. Genet.* 36:617-656; Shechter D. et al. 2004, *DNA Repair* 3:901-908) and bulky DNA damage lesions such as those formed by ultraviolet (UV) radiation (Wright J.A. et al, 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 23:7445-7450) or the UV mimetic agent, 4-nitroquinoline-1-oxide, 4NQO (Ikenaga M. et al. 1975, *Basic Life Sci.* 5b, 763-771).

Mutations of the ATR gene are rare and viability may only result under heterozygous or hypomorphic conditions. The only clear link between ATR gene mutations and disease exists in a few patients with Seckel syndrome which is characterized by growth retardation and microcephaly (O'Driscoll M et al, 2003 *Nature Genet.* Vol3, 497-501). Disruptions of the ATR pathway leads to genomic instability, while ATR is activated by most cancer chemotherapies (Wilsker D et al, 2007, *Mol. Cancer Ther.* 6(4) 1406-1413). Moreover, duplication of the ATR gene has been described as a risk factor in rhabdomyosarcomas (Smith L et al, 1998, *Nature Genetics* 19, 39-46).

ATR is essential to the viability of replicating cells and is activated during S-phase to regulate firing of replication origins and to repair damaged replication forks (Shechter D et al, 2004, *Nature cell Biology* Vol 6 (7) 648-655). Damage to replication forks may arise due to exposure of cells to clinically relevant cytotoxic agents such as hydroxyurea (HU) and

platinums (O'Connell and Cimprich 2005; 118, 1-6).

Conversely, sensitisation to chemotherapeutic agents can be achieved by modulation of ATR activity. It has thus been proposed that inhibition of ATR may prove to be an efficacious approach to future cancer therapy (Collins I. and Garret M.D., 2005, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5:366-373; Kaelin W.G. 2005, *Nature Rev. Cancer*, 5:689-698). There is currently no clinical precedent for agents targeting ATR, although agents targeting the downstream signalling axis i.e. Chk1 are currently undergoing clinical evaluation (reviewed in Janetka J.W. et al. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10:473-486). However, DNA damage induced by exposure of tumour cells to cytotoxic chemotherapeutic agents such as hydroxyurea and platinum products gives rise to damaged replication forks, a trigger for ATR activation and its signalling to a number of cell-critical processes.

Biological assessment of the ability of ATR inhibitors to sensitise to a wide range of chemotherapies have been evaluated. Sensitisation of tumour cells to chemotherapeutic agents in cell growth assays has been noted and used to assess how well weak ATR inhibitors (such as Caffeine) will sensitise tumour cell lines to cytotoxic agents. (Wilsker D. et al, 2007, *Mol Cancer Ther.* 6 (4)1406-1413; Sarkaria J.N. et al, 1999, *Cancer Res.* 59, 4375-4382). Moreover, a reduction of ATR activity by siRNA or ATR knock-in using a dominant negative form of ATR in cancer cells has resulted in the sensitisation of tumour cells to the effects of a number of therapeutic or experimental agents such as antimetabolites (5-FU, Gemcitabine, Hydroxyurea, Metotrexate, Tomudex), alkylating agents (Cisplatin, Mitomycin C, Cyclophosphamide, MMS) or double-strand break inducers (Doxorubicin, Ionizing radiation) (Cortez D. et al. 2001, *Science*, 294:1713-1716; Collis S.J. et al, 2003, *Cancer Res.* 63:1550-1554; Cliby W.A. et al, 1998, *EMBO J.* 2:159-169).

An additional phenotypic assay has been described to define the activity of specific ATR inhibitory compounds is the cell cycle profile (PJ Hurley, D Wilsker and F Bunz, *Oncogene*, 2007, 26, 2535-2542). Cells deficient in ATR have been shown to have defective cell cycle regulation and distinct characteristic profiles, particularly following a cytotoxic cellular insult. Furthermore, there are proposed to be differential responses between tumour and normal tissues in response to modulation of the ATR axis and this provides further potential for therapeutic intervention by ATR inhibitor molecules (Rodriguez-Bravo V et al, *Cancer Res.*, 2007, 67, 11648-11656).

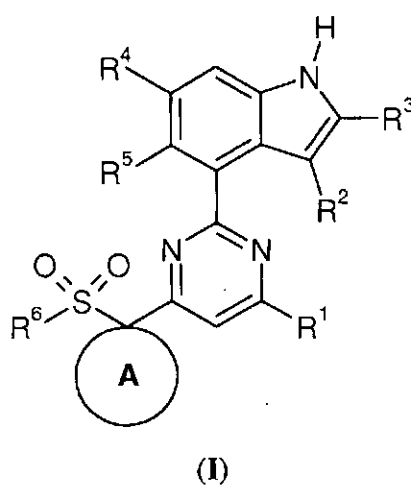
Another attractive utility of ATR-specific phenotypes is aligned with the concept of

-3-

synthetic lethality and the observation that tumour cells that are deficient in G1 checkpoint controls, in particular p53 deficiency, are susceptible to inhibition of ATR activity resulting in premature chromatin condensation (PCC) and cell death (Ngheim et al, PNAS, 98, 9092-9097). In this situation, S-phase replication of DNA occurs but is not completed prior to M-phase initiation due to failure in the intervening checkpoints resulting in cell death from a lack of ATR signalling. The G2/M checkpoint is a key regulatory control involving ATR (Brown E. J. and Baltimore D., 2003, Genes Dev. 17, 615-628) and it is the compromise of this checkpoint and the prevention of ATR signalling to its downstream partners which results in PCC. Consequently, the genome of the daughter cells is compromised and viability of the cells is lost (Ngheim et al, PNAS, 98, 9092-9097).

In summary ATR inhibitors have the potential to sensitise tumour cells to ionising radiation or DNA-damage inducing chemotherapeutic agents, have the potential to induce selective tumour cell killing as well as to induce synthetic lethality in subsets of tumour cells with defects in DNA damage response.

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



wherein:

Ring A is a C₃₋₆cycloalkyl or a saturated 4-6 membered heterocyclic ring containing one heteroatom selected from O, N and S;

R¹ is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl group;

R² and **R⁵** are hydrogen;

R³ is hydrogen or methyl;

-4-

R^4 is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, cyano and methoxy; and
 R^6 is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It
5 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
10 tri-hydrate or an alternative quantity thereof. In another aspect of the present invention there is
included compounds with one or more isotopic substitutions. For example, H may be in any
isotopic form, including ^1H , ^2H (D), and ^3H (T); C may be in any isotopic form, including ^{12}C ,
 ^{13}C , and ^{14}C ; O may be in any isotopic form, including ^{16}O and ^{18}O ; and the like.

The present invention relates to the compounds of formula (I) as herein defined as well
15 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
20 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,
25 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
30 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 C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₈cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl, 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl, and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl; and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

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 C₁₋₁₀alkanoyl, for example formyl, acetyl, benzoyl, phenylacetyl, substituted benzoyl and phenylacetyl; C₁₋₁₀alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), for example ethoxycarbonyl; di-C₁₋₄alkylcarbamoyl and *N*-(di-C₁₋₄alkylaminoethyl)-*N*-C₁₋₄alkylcarbamoyl (to give carbamates); di-C₁₋₄alkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of ring substituents on phenylacetyl and benzoyl include aminomethyl, C₁₋₄alkylaminomethyl and di-(C₁₋₄alkyl)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^AC(O)OC₁₋₆alkyl-CO-, wherein R^A is for example, benzyloxy-C₁₋₄alkyl, or phenyl. Suitable substituents on a phenyl group in such esters include, for example, 4-C₁₋₄piperazino-C₁₋₄alkyl, piperazino-C₁₋₄alkyl and morpholino-C₁₋₄alkyl.

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 C₁₋₄alkyl includes C₁alkyl (methyl), C₂alkyl (ethyl), C₃alkyl (propyl as *n*-propyl and isopropyl) and C₄alkyl (*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 ring system containing from 3 to 6 ring atoms, wherein a ring CH₂ 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 carbocyclyl ring system.

"C_{p-q}cycloalkenyl" is an unsaturated or partially saturated monocyclic carbocyclyl ring system containing at least 1 C=C bond and wherein a ring CH₂ group may be replaced with a C=O group.

"C_{p-q}cycloalkyl" is a saturated monocyclic carbocyclyl ring system and wherein a ring CH₂ group may be replaced with a C=O group.

"Heterocyclyl" is a saturated, unsaturated or partially saturated monocyclic ring system containing from 3 to 6 ring atoms of which 1, 2 or 3 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 CH₂ group may be replaced with a C=O group. "Heterocyclyl" includes "heteroaryl", "cycloheteroalkyl" and "cycloheteroalkenyl".

"Heteroaryl" is an aromatic monocyclic heterocyclyl, particularly having 5 or 6 ring atoms, of which 1, 2 or 3 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 heterocycl
ring system, particularly having 5 or 6 ring atoms, of which 1, 2 or 3 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 CH₂ group may be replaced
5 with a C=O group.

“Cycloheteroalkyl” is a saturated monocyclic heterocyclic ring system, particularly
having 5 or 6 ring atoms, of which 1, 2 or 3 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 CH₂ group may be replaced with a C=O group.

10 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
15 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
particularly 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 particularly 1, 2 or 3 halo
substituents.

20 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
25 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
30 being chosen from one of the specified groups i.e. all substituents being the same or the
substituents being chosen from two or more of the specified groups i.e. the substituents not
being the same.

Compounds of the present invention have been named with the aid of computer software (ACD/Name version 10.0).

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

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

- | | |
|--|---|
| for C ₁₋₃ alkyl: | methyl, ethyl, propyl and <i>iso</i> -propyl; |
| for C ₁₋₆ alkyl: | C ₁₋₃ alkyl, butyl, 2-methylpropyl, <i>tert</i> -butyl, pentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl and hexyl; |
| 10 for C ₃₋₆ cycloalkyl: | cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl; |
| for C ₃₋₆ cycloalkylC ₁₋₃ alkyl: | cyclopropylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl and cyclohexylmethyl; |
| for aryl: | phenyl; |
| for arylC ₁₋₃ alkyl: | benzyl and phenethyl; |
| 15 for carbocyl: | aryl, cyclohexenyl and C ₃₋₆ cycloalkyl; |
| for halo: | fluoro, chloro, bromo and iodo; |
| for C ₁₋₃ alkoxy: | methoxy, ethoxy, propoxy and isopropoxy; |
| for C ₁₋₆ alkoxy: | C ₁₋₃ alkoxy, butoxy, <i>tert</i> -butoxy, pentyloxy, 1-ethylpropoxy and hexyloxy; |
| 20 for C ₁₋₃ alkanoyl: | acetyl and propanoyl; |
| for C ₁₋₆ alkanoyl: | acetyl, propanoyl and 2-methylpropanoyl; |
| for heteroaryl: | pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, thiazolyl, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, furanyl, pyridazinyl and pyrazinyl; |
| 25 for heteroarylC ₁₋₃ alkyl: | pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, pyrazolylmethyl, pyrazolylethyl, furanylmethyl, furanylethyl, thienylmethyl, thienylethyl, pyridinylmethyl, pyridinylethyl, pyrazinylmethyl, pyrazinylethyl, pyrimidinylmethyl, pyrimidinylethyl, pyrimidinylpropyl, pyrimidinylbutyl, imidazolylpropyl, imidazolylbutyl, 1,3,4-triazolylpropyl and oxazolylmethyl; |
| 30 | |

for heterocyclyl: heteroaryl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidiny, morpholinyl, dihydro-2*H*-pyranyl, tetrahydropyridine and tetrahydrofuranly;

for saturated heterocyclyl: oxetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidiny, morpholinyl, tetrahydropyranyl and tetrahydrofuranly.

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

Particular values of Ring A, *n*, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ 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.

Ring A

In one aspect of the invention Ring A is a unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl or a saturated 4-6 heterocyclic ring containing one heteroatom selected from O and N

In another aspect Ring A is a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, azetidiny, pyrrolidinyl or piperidinyl ring.

In another aspect Ring A is a cyclopropyl, cyclobutyl, cylopentyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring.

In another aspect Ring A is a cyclopropyl, cylopentyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring.

In another aspect Ring A is a cyclopropyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring.

In another aspect Ring A is a piperidinyl ring.

In another aspect Ring A is a tetrahydropyranyl ring.

In another aspect Ring A is a cyclopropyl ring.

R¹

In another aspect of the invention R¹ is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl.

In a further aspect, R¹ is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl.

In a further aspect, R¹ is 3-methylmorpholin-4-yl.

R²

R² is hydrogen.

R³

In one aspect of the invention R³ is hydrogen.

-10-

R⁴

In another aspect R⁴ is selected from hydrogen, fluoro, chloro, cyano, methyl and methoxy.

In another aspect R⁴ is hydrogen or methyl.

5 In another aspect R⁴ is hydrogen.

R⁵

In one aspect of the invention R⁵ is hydrogen.

R⁶

10 In one aspect of the invention R⁶ is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl.

In another aspect of the invention R⁶ is methyl.

In one aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

Ring A is an unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl or a saturated 4-6 heterocyclic ring containing
15 one heteroatom selected from O and N;

R¹ is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl group;

R² is hydrogen;

R⁵ is hydrogen;

20 **R⁶** is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl; and either

R³ is hydrogen; and **R⁴** is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, cyano and methoxy;

or

25 **R⁴** is hydrogen, and **R³** is hydrogen or methyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

Ring A is a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, azetidiny, pyrrolidinyl or piperidinyl ring;

30 **R¹** is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl group;

R² is hydrogen;

-11-

R^5 is hydrogen; and

R^6 is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl; and
either

R^3 is hydrogen; and R^4 is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, cyano and
5 methoxy;

or

R^4 is hydrogen, and R^3 is hydrogen or methyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula
(I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

10 **Ring A** is a cyclopropyl, cyclopentyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring;

R^1 is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-
yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl group;

R^2 is hydrogen;

R^5 is hydrogen; and

15 R^6 is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl; and
either

R^3 is hydrogen; and R^4 is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, cyano and
methoxy;

or

20 R^4 is hydrogen, and R^3 is hydrogen or methyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula
(I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

Ring A is a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl,
tetrahydropyranyl, azetidiny, pyrrolidinyl or piperidinyl ring;

25 R^1 is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-
yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl group;

R^2 is hydrogen;

R^3 is hydrogen;

R^4 is hydrogen;

30 R^5 is hydrogen; and

R^6 is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

Ring A is a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring;

R¹ is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl group;

R² is hydrogen;

R³ is hydrogen;

R⁴ is hydrogen;

R⁵ is hydrogen; and

R⁶ is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

n is 0 or 1;

Ring A is a cyclopropyl, cyclopentyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring;

R¹ is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl;

R² is hydrogen;

R³ is hydrogen;

R⁴ is methyl;

R⁵ is hydrogen; and

R⁶ is a group selected from methyl and cyclopropyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

Ring A is a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring;

R¹ is 3-methylmorpholin-4-yl;

R² is hydrogen;

R³ is hydrogen;

R⁴ is hydrogen;

R⁵ is hydrogen; and

R⁶ is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

Ring A is a cyclopropyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring;

-13-

R^1 is 3-methylmorpholin-4-yl;

R^2 is hydrogen;

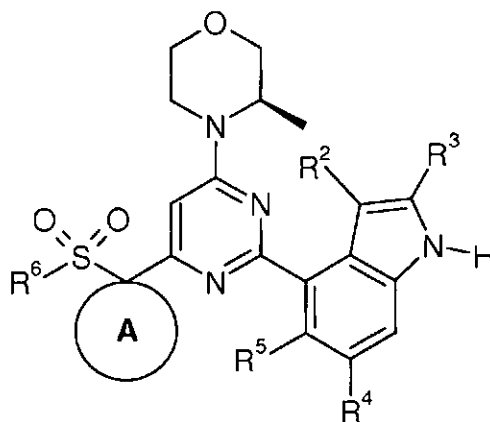
R^3 is hydrogen;

R^4 is hydrogen;

5 R^5 is hydrogen; and

R^6 is a methyl group.

In another aspect of the invention there is provided a subset of compounds of formula (1a),



(1a)

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

Ring A is a cyclopropyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring;

R^2 is hydrogen;

R^3 is hydrogen;

15 R^4 is hydrogen;

R^5 is hydrogen; and

R^6 is a methyl group.

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

In another aspect of the invention there is provided a compound, or a combination of compounds, selected from any one of

4-{4-[1-(Methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;

6-Methyl-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;

25 2-Methyl-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;

-14-

- 6-Methoxy-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole-6-
 carbonitrile;
 6-chloro-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 5 6-fluoro-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 4-{4-[4-(Methylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 4-{4-[4-(Methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-
 indole;
 4-{4-[1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 10 4-{4-[1-[(1-methylethyl)sulfonyl]cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 4-{4-[1-(cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 4-{4-[4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-
 indole;
 4-{4-[4-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 15 4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-
 yl}-1H-indole;
 4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-
 yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 4-{4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopentyl]pyrimidin-2-yl}-1H-
 20 indole;
 4-{4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-
 yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
 4-{4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)-cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-
 indole;
 25 4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-
 indole;
 6-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-
 yl}-1H-indole;
 2-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-
 30 yl}-1H-indole;
 4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-
 indole-6-carbonitrile;

- 6-chloro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 5 6-methoxy-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 6-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 10 2-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 6-Methoxy-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 15 6-chloro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole-6-carbonitrile;
- 20 4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclobutyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 25 4-{4-[1-(Cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 30 4-{4-[1-(Ethylsulfonyl)cyclopropyl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

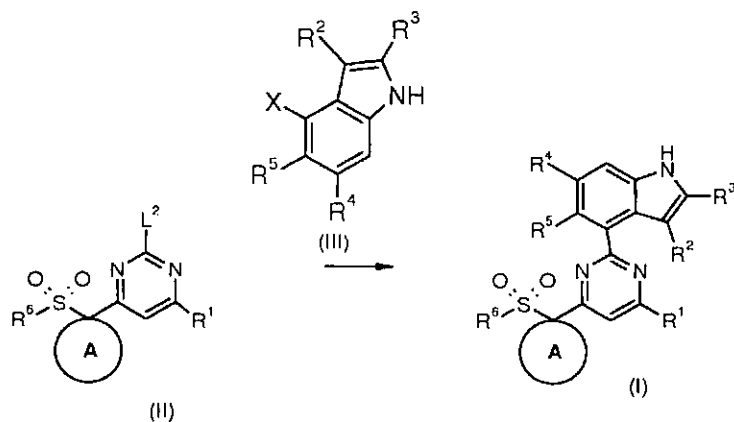
-16-

- 4-{4-[4-(Ethylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(Ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 5 4-(4-{1-[(1-Methylethyl)sulfonyl]cyclopropyl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole;
- 4-(4-{4-[(1-Methylethyl)sulfonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole;
- 4-(4-{4-[(1-Methylethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole;
- 10 2-yl)-1H-indole;
- 4-{4-[(3S,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-[4-[(3R,5S)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopropyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole); and
- 15 4-{4-[1-(Methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)pyrimidin-2-yl}-1H-indole, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A compound of formula (I) may be prepared from a compound of formula (II), wherein L^2 is a leaving group (such as halo or -SMe, etc.), with a compound of formula (III), wherein X is a suitable group (such as boronic acid or ester) in the presence of a suitable Pd catalyst and phosphine ligand in a suitable solvent such as a mixture of dimethylformamide,

20 dimethoxyethane, water and ethanol, under suitable conditions such as heating in a microwave reactor.

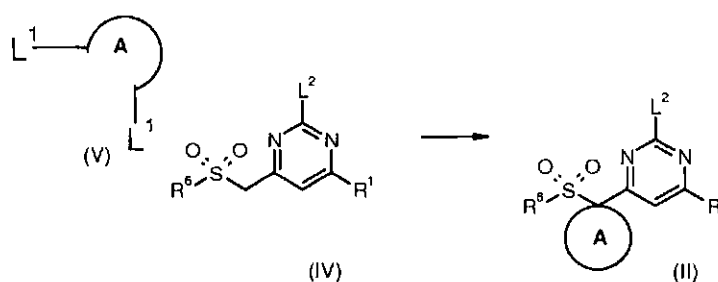
Compounds of formula (III) are either commercially available or well known in the art.



-17-

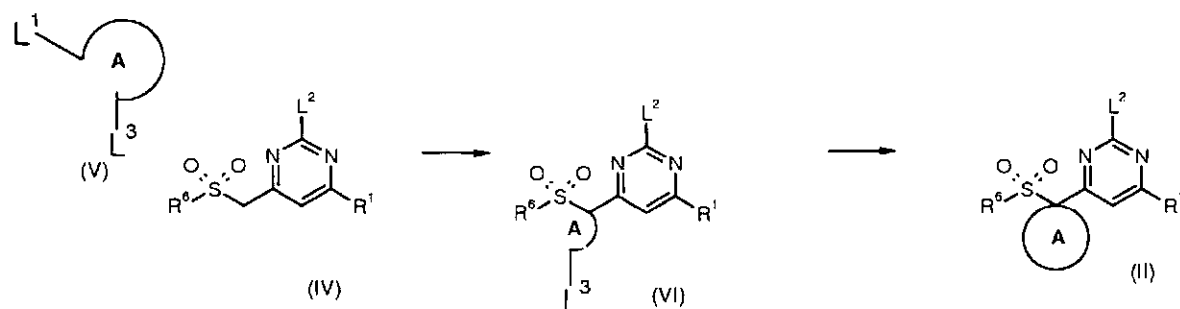
It will be appreciated that a compound of formula (II) may be transformed into another compound of formula (II) by techniques such as oxidation, alkylation, reductive amination etc., either listed above or otherwise known in the literature.

A compound of formula (II), may be prepared by the reaction of a compound of formula (IV), with a compound of formula (V), wherein A is a 2 to 6 membered, optionally substituted, alkylene chain in which 1 carbon may be optionally replaced with O, N or S, and 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, or by using aqueous sodium hydroxide solution and DCM as a solvent with a suitable phase transfer agent such as tetrabutylammonium bromide.

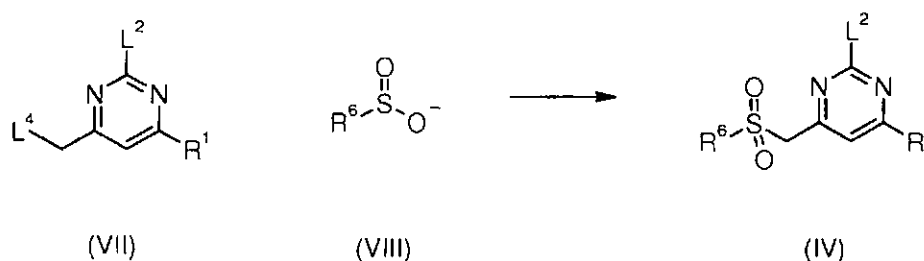


A compound of formula (II), may be prepared by the reaction of a compound of formula (IV), with a compound of formula (V), wherein A is a 2 to 6 membered, optionally substituted, alkylene chain in which 1 carbon may be optionally replaced with O, N or S, and wherein L^1 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.), and L^3 is a group which can be transformed to a suitable leaving group (such as halo, tosyl, mesyl) at a later stage, to give a compound of formula (VI) 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, or by using aqueous sodium hydroxide solution and DCM as a solvent with a suitable phase transfer agent such as tetrabutylammonium bromide, and subsequently converting L^3 to an appropriate leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc.) and then exposing to a suitable base such as sodium hydride or potassium *tert*-butoxide in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide, or by using aqueous sodium hydroxide solution and DCM as a solvent with a suitable phase transfer agent such as tetrabutylammonium bromide.

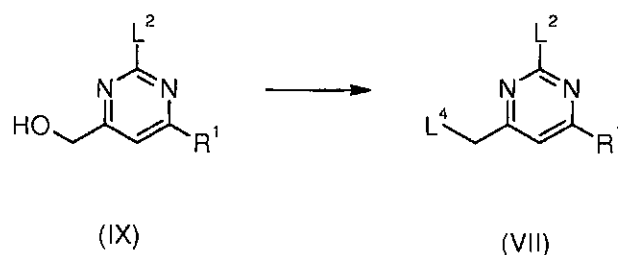
-18-



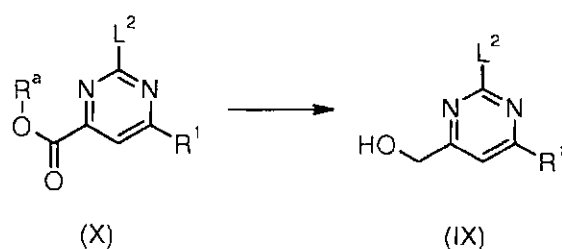
A compound of formula (IV), may be prepared by the reaction of a compound of formula (VII) where L^4 is a suitable leaving group such as halo, with a compound of formula (VIII) in a suitable solvent such as DCM.



A compound of formula (VII), may be prepared by the reaction of a compound of formula (IX) using conditions well known in the art.



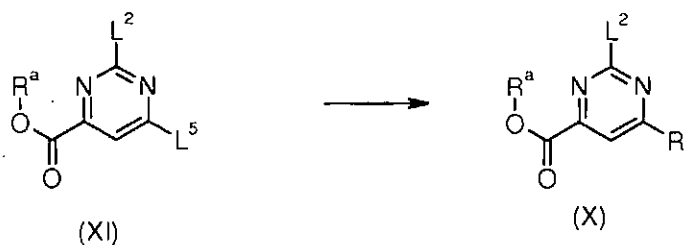
A compound of formula (IX), may be prepared by the reaction of a compound of formula (X) using conditions well known in the art.



A compound of formula (X), where R^1 is a N-linked heterocycle such as morpholine, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XI) with a cyclic amine such as morpholine optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide. A compound of formula (X), where R^1 is a C-linked

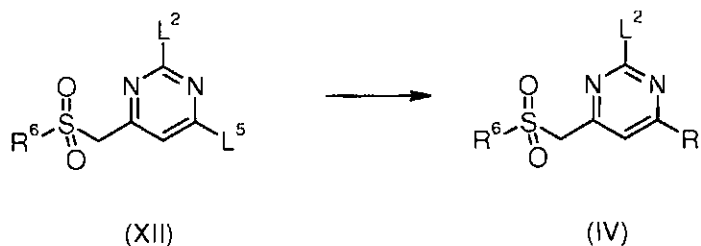
-19-

heterocycle such as dihydropyran, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XI) with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^1B(OH)_2$ or the boronic ester $R^1B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane.

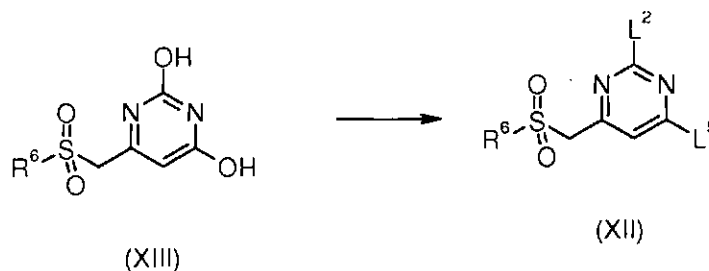


Compounds of formula (XI), cyclic amines, boronic acids $\{R^1B(OH)_2\}$ and boronic esters $\{R^1B(OR)_2\}$ are either commercially available or well known in the art.

A compound of formula (IV) where R^1 is a N-linked heterocycle such as morpholine, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XII) with a cyclic amine such as morpholine optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide. A compound of formula (VI), where R^1 is a C-linked heterocycle such as dihydropyran, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XII) with a suitable organometallic reagent (such as the boronic acid $R^1B(OH)_2$ or the boronic ester $R^1B(OR)_2$ etc.) in the presence of a suitable metal catalyst (such as palladium or copper) in a suitable solvent such as 1,4-dioxane.



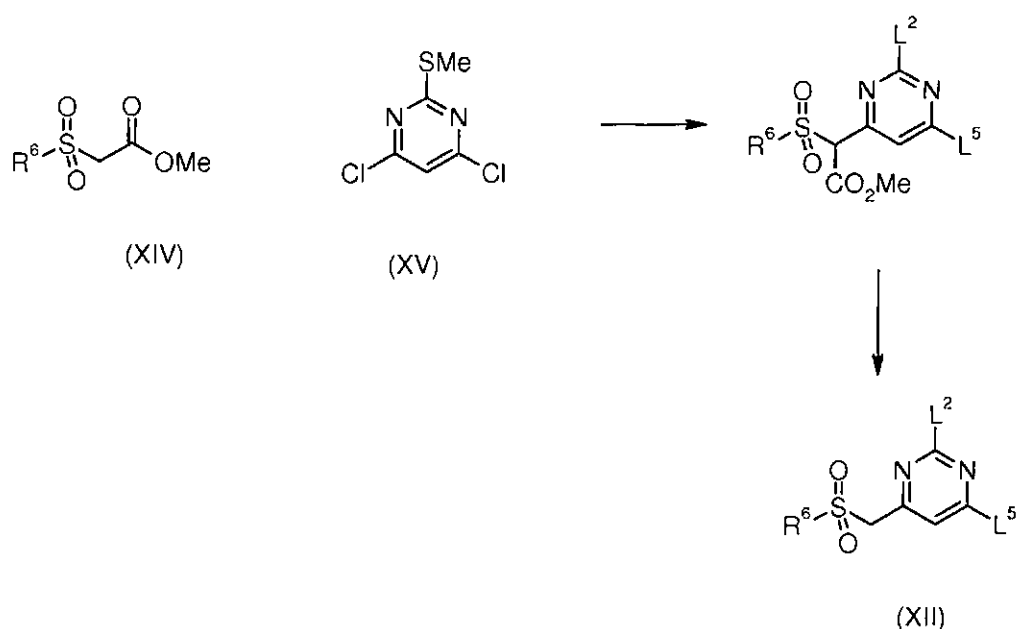
A compound of formula (XII), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIII) under conditions known in the art.



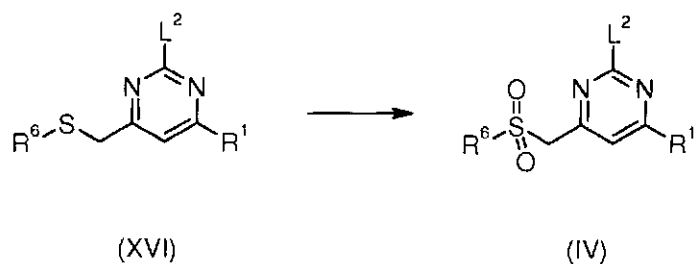
-20-

A compound of formula (XIII), may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIV) with a compound of formula (VIII).

Alternatively, a compound of formula (XII) where R^6 is Me, L^2 is $-SMe$ and L^5 is chloro, may be prepared by the reaction of a compound of formula (XIV) with a compound of
 5 formula (XV), followed by decarboxylation under conditions known in the art.



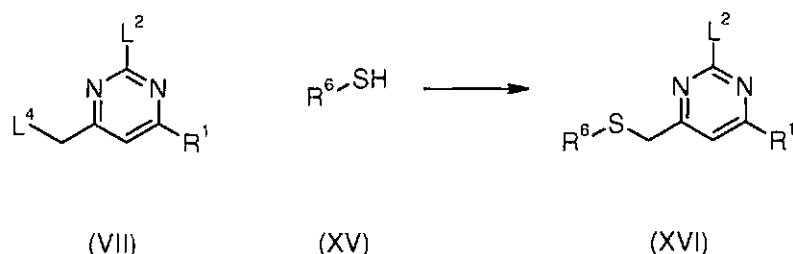
A compound of formula (IV), may be prepared by the reaction of a compound of
 10 formula (XVI) under suitable oxidation conditions such as aqueous hydrogen peroxide in the presence of sodium tungstate dihydrate in a suitable solvent mixture such as methanol and 1,4-dioxane in the presence of water and sulfuric acid.



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

-21-

A compound of formula (XVI), may be prepared by the reaction of a compound of formula (VII), wherein L^4 is a leaving group (such as halo, tosyl, mesyl etc), with a compound of formula (XV) optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a solvent such as acetonitrile.



Compounds of formula (VII) are either commercially available or well known in the art.

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

It will be appreciated that where Ring A, is a heterocyclic ring containing a nitrogen atom that the nitrogen atom may be suitably protected (for example a t-butoxycarbamate or benzyl group) and that the protecting group may be removed and if necessary a further reaction performed on the nitrogen (for example an alkylation, reductive amination or amidation) at any stage in the synthesis.

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) may 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;
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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.

10 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

15 The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as ATR kinase inhibitors.

(a) Enzyme assay -ATR

ATR for use in the *in vitro* enzyme assay was obtained from HeLa nuclear extract (CIL Biotech, Mons, Belgium) by immunoprecipitation with rabbit polyclonal antiserum raised to amino acids 400–480 of ATR (Tibbetts RS *et al*, 1999, Genes Dev. 13:152-157) contained in the following buffer (25 mM HEPES (pH7.4), 2 mM MgCl₂, 250 mM NaCl, 0.5 mM EDTA, 0.1 mM Na₃VO₄, 10% v/v glycerol, and 0.01% v/v Tween 20). ATR-antibody complexes were isolated from nuclear extract by incubating with protein A-Sepharose beads (Sigma, #P3476) for 2 hours and then through centrifugation to recover the beads. In the well of a 96-well plate, 25 10 µL ATR-containing Sepharose beads were incubated with 1 µg of substrate glutathione *S*-transferase–p53N66 (NH₂-terminal 66 amino acids of p53 fused to glutathione *S*-transferase was expressed in E.coli) in ATR assay buffer (50 mM HEPES (pH 7.4), 150 mM NaCl, 6 mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 0.1 mM Na₃VO₄, 0.1 mM DTT, and 10% (v/v) glycerol) at 37°C in the presence or absence of inhibitor. After 5 minutes with gentle shaking, ATP was added to a final 30 concentration of 3 µM and the reaction continued at 37°C for an additional 1 hour. The reaction was stopped by addition of 100µL PBS and the reaction was transferred to a white opaque glutathione coated 96-well plate (NUNC #436033) and incubated overnight at 4°C.

-24-

This plate was then washed with PBS/0.05% (v/v) Tween 20, blotted dry, and analyzed by a standard ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) technique with a phospho-serine 15 p53 (16G8) antibody (Cell Signaling Technology, #9286). The detection of phosphorylated glutathione *S*-transferase-p53N66 substrate was performed in combination with a goat anti-
5 mouse horseradish peroxidase-conjugated secondary antibody (Pierce, #31430). Enhanced chemiluminescence solution (NEN, Boston, MA) was used to produce a signal and chemiluminescent detection was carried out via a TopCount (Packard, Meriden, CT) plate reader.

The resulting calculated % enzyme activity (Activity Base, IDBS) was then used to
10 determine the IC₅₀ values for the compounds (IC₅₀ taken as the concentration at which 50% of the enzyme activity is inhibited).

(b) Cellular assays - ATR (Western blot)

The ATR western blot assay was used to determine the ability of the ATR inhibitor to prevent the phosphorylation of Chk1 at serine 345 in response to treatment with the UV
15 mimetic 4-nitroquiniline N-oxide (4NQO).

HT29 colorectal adenocarcinoma cells (ATCC) were routinely maintained in RPMI (Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum and penicillin/streptomycin/glutamine at 37°C and 5% CO₂ in a humidified atmosphere. The cells were seeded at 5x10⁵ cells per well in 6-well tissue culture treated dishes. Cells were left overnight before being treated with a
20 range of concentrations of ATR inhibitor (typically 10, 3, 1, 0.3, 0.1 0.03 µM) for 1 hour at 37°C. Cells were then treated for a further hour with 3µM 4NQO (Sigma #N8141), controls containing 4NQO alone and equivalent DMSO were also included. Whole cell lysates were prepared by scraping cells into 50 ul lysis buffer (1% NP-40, 5mM NaF, 1mM NaVO₄ in PBS plus EDTA-free protease inhibitor tablet (Roche)). Lysates were spun to remove insoluble
25 material, SDS PAGE loading buffer added and boiled. The proteins were separated on 10% Bis-Tris SDS-PAGE gels (Invitrogen) and transferred to nitrocellulose using Biorad Mini Protean II apparatus. Chk1 (ser 345) was detected using anti phospho Chk1 (ser 345) 133D3 Rabbit Mab (Cell Signalling Technology #2345) at 1:1000 dilution in 5% BSA, and goat anti rabbit IgG HRP conjugated secondary antibody (Pierce #31460) in 10% Marvel followed by
30 detection using Enhanced Chemiluminescence Solution (Perkin Elmer).

(c) Cellular assays - ATR

ATM and ATR have distinct and overlapping responses to DNA damage. They must participate together and responses must be co-ordinated. Both pathways may be activated by ionising radiation, however only ATR is activated by UV. Since UV treatment is not practical
5 for use in a high throughput cell assay, the UV mimetic 4NQ0 (Sigma) was chosen to activate the ATR DNA damage response pathway.

Chk1, a downstream protein kinase of ATR, plays a key role in DNA damage checkpoint control. Activation of Chk1 involves phosphorylation of Ser317 and Ser345 (regarded as the preferential target for phosphorylation/activation by ATR). This assay
10 measures a decrease in phosphorylation of Chk1 (Ser 345) in HT29 colon adenocarcinoma cells following treatment with compound and the UV mimetic 4NQ0. Compounds dose ranges were created by diluting in 100% DMSO and then further into assay media (EMEM, 10%FCS, 1% glutamine) using a Labcyte Echo Acoustic dispensing instrument. Cells were plated in 384 well Costar plates at 1×10^5 cells per ml in 40 μ L EMEM, 10%FCS, 1%glutamine and grown for
15 24hrs. Following addition of compound the cells were incubated for 60 minutes. A final concentration of 3 μ M 4NQ0 (prepared in 100% DMSO) was then added using the Labcyte Echo and the cells incubated for a further 60mins. The cells are then fixed by adding 40 μ L 3.7% v/v formaldehyde solution for 20 minutes. After removal of fix, cells were washed 3 times with PBS and permeabilised in 40 μ L of PBS containing 0.1% TritonTM X-100. Cells are
20 then washed three times and 15 μ l primary antibody solution (pChk1 Ser345) (Cell Signalling Technology #2345) added and the plates incubated at 4°C overnight. The primary antibody is then washed off, and 20 μ l secondary antibody solution (goat anti -rabbit Alexa Fluor 488, Invitrogen) and 1 μ M Hoechst 33258 (Invitrogen) is added for 90mins at room temperature. The plates are washed twice and left in 40 μ l PBS. Plates were then read on an ArrayScan Vti
25 instrument to determine staining intensities, and dose responses were obtained and used to determine the IC₅₀ values for the compounds. Specifically, the ratio of nuclear to cytoplasmic staining was measured and used to monitor the reduction in strong nuclear phospho-Chk1 (S345) staining observed upon ATR inhibition.

(d) Cellular - SRB assay

30 The potentiation factor (PF₅₀) for compounds is a measure of the fold increase in effect of a chemotherapeutic agent, when used in combination with an ATR inhibitor. Specifically, this is calculated as a ratio of the IC₅₀ of control cell growth in the presence of a

chemotherapeutic agent, typically carboplatin, divided by the IC_{50} of cell growth in the presence of this agent and the ATR inhibitor of interest. For this purpose, HT29 cells were seeded at the appropriate density to ensure exponential growth throughout the time of the assay (typically 1000-1500 cells) in each well of a 96-well plate, in a volume of 80 μ l and incubated overnight at 37°C. Subsequently, cells were dosed with either DMSO vehicle, or treated with test compounds at fixed concentrations (typically 1, 0.3 & 0.1 μ M). Following a one hour incubation at 37°C, the cells were further treated with a 10 point dose response of the chemotherapeutic agent, based on its known sensitivity (typically 30-0.001 μ g/ml for carboplatin). Cells were left to grow for 5 days at 37°C, after which time cell growth was assessed using the sulforhodamine B (SRB) assay (Skehan, P et al, 1990 New colorimetric cytotoxic assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112.). Specifically, the media was removed and cells fixed with 100 μ l of ice cold 10% (w/v) trichloroacetic acid. The plates were then incubated at 4°C for 20 minutes prior to washing 4 times with water. Each well was then stained with 100 μ L of 0.4% (w/v) SRB in 1% acetic acid for 20 minutes before a further 4 washes with 1% acetic acid. Plates were then dried for 2 hours at room temperature and the dye was solubilized by the addition of 100 μ L Tris Base pH 8.5 into each well. Plates were shaken before measuring optical density at 564 nm (OD_{564}). In order to calculate the PF50, the OD_{564} values obtained for the dose-response curve of chemotherapeutic agent were expressed as a percentage of the value obtained from cells treated with vehicle alone. Similarly, to act as a control for inclusion of the ATR inhibitor, values from the chemotherapeutic agent tested in combination with a fixed ATR inhibitor concentration were expressed as a percentage of the value obtained from cells treated with the corresponding concentration of ATR inhibitor alone. From these internally-controlled curves, IC_{50} values were calculated and the PF50 was determined as the ratio of these values, as described above. Compounds are compared using the PF50 value at concentrations of ATR inhibitor that show minimal growth inhibition on their own.

The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as mTOR kinase inhibitors.

Enzyme - mTOR Kinase Assay (1)

mTOR protein was immunopurified from HeLa cytoplasmic extract (Cilbiotech, #CC-01-40-50) using an anti-mTOR rabbit serum. Immunopurified mTOR was then used in a kinase assay to phosphorylate the mTOR substrate PHAS-1 in the presence of ATP and the addition

-27-

of test compounds. Wild type and mutant His-PHAS-1 (T37A/T46A) proteins were expressed in *E. coli* (BL21-RIL) from a pET15b expression vector. Proteins were affinity purified on Ni-agarose (Qiagen, #30210). Varying concentrations of compounds or DMSO were added to a 96 well v-bottomed assay plate (Greiner, #651201), then 32.5 μ L of kinase buffer (10 mM Hepes pH7.5; 50 mM NaCl; 10 mM $MgCl_2$; 10 mM $MnCl_2$; 1mM DTT; 0.1 mM Na-orthovanadate) containing 1.2 μ g/ μ L of PHAS-1 protein was added to the compounds. Finally 10 μ L of immunoprecipitated mTOR enzyme in kinase buffer was added to the plate. Enzyme and substrate were incubated for 10 minutes at 37°C before addition of 50 μ M ATP and reactions were allowed to proceed for one hour at 30°C.

10 An ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) was employed to quantify the phosphorylated Thr-37/46 on PHAS-1 substrate using an HRP conjugated antibody to produce a chemiluminescent end-point which can be measured. Enhanced chemiluminescence solution (NEN, Boston, MA) was used to produce a signal and chemiluminescent detection was carried out via a TopCount (Packard, Meriden, CT) plate reader.

15 Enzyme - mTOR Kinase Assay (2)

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
20 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% CO₂ up to a confluency of 70-90% in Dulbecco's modified Eagle's growth medium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029)
25 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.

30 Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and diluted into water as required to give a range of final assay concentrations. Aliquots (2 μ L) of each compound dilution were placed into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white

polystyrene plate (Greiner Bio-one). 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-NH₂; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) and a buffer solution [comprising Tris-HCl pH7.4 buffer (50 mM), EGTA (0.1 mM), 5 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 10 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 15 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 20 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 25 the presence of an mTOR kinase inhibitor, signal strength is reduced.

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

Enzyme - 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 30 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% CO₂ up to a confluency of 70-90% in Dulbecco's modified Eagle's growth medium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 41966-029)

5 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.

10 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 (120nl 2µl) of each compound dilution were acoustically dispensed using a Labcyte Echo 550 into a well of a Greiner 384-well low volume (LV) white polystyrene plate (Greiner Bio-one). A 1230µl mixture of recombinant purified mTOR enzyme, 1 µM biotinylated peptide substrate (Biotin-
15 Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; 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 20 minutes.

Control wells that produced a maximum signal corresponding to maximum enzyme
20 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 (100uL 83 mM) compound. These assay solutions were incubated for 2 hours at room temperature.

Each reaction was stopped by the addition of 10µl of a mixture of EDTA (50 mM),
25 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
30 light excitation at 680 nm were read using a Packard Envision instrument.

-30-

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
5 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 IC₅₀ value.

Cellular - phospho-Ser473 Akt assay

10 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,
15 Teddington, Middlesex, UK, Catalogue No. HTB-132) was routinely maintained at 37°C with 5 % CO₂ 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
20 standard tissue culture methods and resuspended in media to give 1.7x10⁵ cells per ml. Aliquots (90 µl) were seeded into each of the inner 60-wells of a black Packard 96 well plate (PerkinElmer, Boston, MA, USA; Catalogue No. 6005182) to give a density of ~15000 cells per well. Aliquots (90 µl) of culture media were placed in the outer wells to prevent edge effects. The cells were incubated overnight at 37°C with 5 % CO₂ to allow them to adhere.

25 On day 2, the cells were treated with test compounds and incubated for 2 hours at 37°C with 5 % CO₂. Test compounds were prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and serially diluted as required with growth media to give a range of concentrations that were 10-fold the required final test concentrations. Aliquots (10 µl) of each compound dilution were placed in a well (in triplicate) to give the final required concentrations. As a minimum response
30 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

-31-

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 IC₅₀ value.

Compounds that show reduced activity against mTOR may ameliorate off target effects.

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):- IC₅₀ versus ATR kinase at less than 10 µM, in particular 0.001 - 1 µM for many compounds.

The following examples were tested in enzyme assay Test (a) and Enzyme - mTOR Kinase Assay (Echo):

-32-

Example	ATR average IC50 uM	ATR number of individual tests	Enzyme – mTOR Kinase Assay (Echo) IC50 uM	mTOR number of individual tests
1.01	0.008093	6	0.1792	4
1.02	0.007666	3	0.1099	2
1.03	0.0275	3	0.1657	2
1.04	0.02264	4	0.05516	2
1.05	0.06586	5	0.326	2
1.06	0.01579	2	0.07119	2
1.07	0.01507	2		1
1.08	0.009438	4	0.2307	3
1.09	0.003736	5		2
1.10	0.015	4	0.09575	2
1.11	0.01319	2	0.1222	2
1.12	0.03214	2	>90	2
1.13	0.05826	5	1.235	2
1.14	0.02239	2	1.461	2
2.01	0.02676	2	0.4969	2
2.02	0.3758	2	0.4665	2
2.03	0.006209	3	0.09897	2
2.04	0.004554	2	0.2997	2
2.05	0.0343	2	0.04365	2
3.01	0.003973	5	0.02673	2
3.02	0.006665	2	0.09715	2
3.03	0.005456	2	0.04628	2
3.04	0.03553	2	0.2072	2
3.05	0.004229	3	0.05464	2
3.06	0.003446	2	0.03798	2
3.07	0.01238	2	0.02406	2
3.08	0.002316	3	0.2253	2
3.09	0.001582	2	0.4512	2

-33-

Example	ATR average IC50 uM	ATR number of individual tests	Enzyme – mTOR Kinase Assay (Echo) IC50 uM	mTOR number of individual tests
3.10	0.003584	3	0.1451	2
3.11	0.001576	2	0.07795	2
3.12	0.002503	2	0.4202	2
3.13	0.001532	2	0.2497	2
3.14	0.01424	2	0.692	2
3.15	0.002546	2	0.9803	2
3.16	0.00199	2	0.08584	2
3.17	0.002259	3	0.09777	2
3.18	0.007625	2	0.3832	2
3.19	0.09758	2	2.824	2
3.20	0.002501	2	0.07108	2
3.21	0.006891	2	0.6864	2
3.22	0.008188	2	0.5559	2
3.23	0.002466	2	0.0891	1
3.24	0.2612	2	6.151	1
3.25	0.02061	2	4.236	1
4.01	0.02017	2		
5.01	0.006536	2	0.02097	2

The following example was tested in the Cellular SRB assay Test (d)

Cell	Treatment	Number of individual tests	IC50 ug/ml	S.D.	PF50	S.D.
HT29	Carboplatin	2	3.97	1.34		
HT29	Carboplatin + 0.3uM Example 3.01	2	0.39	0.12	10.08	0.22
HT29	Carboplatin + 0.1uM Example 3.01	2	1.96	0.50	2.02	0.16

Note: averages are geometric means.

Compounds may be further selected on the basis of further biological or physical properties which may be measured by techniques known in the art and which may be used in the assessment or selection of compounds for therapeutic or prophylactic application.

The compounds of the present invention are advantageous in that they possess
5 pharmacological activity. In particular, the compounds of the present invention modulate ATR kinase. 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 ATR kinase.

10 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
15 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
20 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.

25 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
30 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

-35-

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
5 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,
10 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 ATR kinase 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 ATR kinase.

15 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 ATR.
20 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 ATR. The compounds may thus be used to produce an ATR enzyme inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.

As stated herein, inhibitors of ATR kinase should be of therapeutic value for the
25 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,
30 ovary, pancreas, skin, testes, thyroid, uterus, cervix and vulva, and of leukaemias [including acute lymphocytic leukaemia (ALL) and chronic myelogenous leukaemia (CML)], multiple myeloma and lymphomas.

Anti-cancer effects which are accordingly useful in the treatment of cancer in a patient include, but are not limited to, anti-tumour effects, the response rate, the time to disease progression and the survival rate. Anti-tumour effects of a method of treatment of the present invention include but are not limited to, inhibition of tumour growth, tumour growth delay, regression of tumour, shrinkage of tumour, increased time to regrowth of tumour on cessation of treatment, slowing of disease progression. Anti-cancer effects include prophylactic treatment as well as treatment of existing disease.

A ATR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may also be useful for the treatment patients with cancers, including, but not limited to, haematologic malignancies such as leukaemia, multiple myeloma, lymphomas such as Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas (including mantle cell lymphoma), and myelodysplastic syndromes, and also solid tumours and their metastases such as breast cancer, lung cancer (non-small cell lung cancer (NSCL), small cell lung cancer (SCLC), squamous cell carcinoma), endometrial cancer, tumours of the central nervous system such as gliomas, dysembryoplastic neuroepithelial tumour, glioblastoma multiforme, mixed gliomas, medulloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma and teratoma, cancers of the gastrointestinal tract such as gastric cancer, oesophageal cancer, hepatocellular (liver) carcinoma, cholangiocarcinomas, colon and rectal carcinomas, cancers of the small intestine, pancreatic cancers, cancers of the skin such as melanomas (in particular metastatic melanoma), thyroid cancers, cancers of the head and neck and cancers of the salivary glands, prostate, testis, ovary, cervix, uterus, vulva, bladder, kidney (including renal cell carcinoma, clear cell and renal oncocyoma), squamous cell carcinomas, sarcomas such as osteosarcoma, chondrosarcoma, leiomyosarcoma, soft tissue sarcoma, Ewing's sarcoma, gastrointestinal stromal tumour (GIST), Kaposi's sarcoma, and paediatric cancers such as rhabdomyosarcomas and neuroblastomas.

The compounds of the present invention and the methods of treatment comprising the administering or use of a ATR kinase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are expected to be particularly useful for the treatment of patients with lung cancer, prostate cancer, melanoma, ovarian cancer, breast cancer, endometrial cancer, kidney cancer, gastric cancer, sarcomas, head and neck cancers, tumours of the central nervous system and their metastases, and also for the treatment of patients with acute myeloid leukaemia.

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.

10 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 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 use in treating cancer.

20 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.

30 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
5 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
10 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
15 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
20 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 ATR kinase.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of
25 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 ATR kinase.

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 ATR
30 kinase 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 ATR kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided the use of
5 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 ATR kinase inhibitory effect.

According to a further aspect of the invention there is also provided a method for providing a ATR kinase inhibitory effect which comprises administering an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

10 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
15 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
20 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
25 (including ALL and CML), multiple myeloma and lymphomas.

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

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

lung cancer, prostate cancer, melanoma, ovarian cancer, breast cancer, endometrial cancer, kidney cancer, gastric cancer, sarcomas, head and neck cancers, tumours of the central nervous system and their metastases, and also for the treatment acute myeloid leukaemia.

According to a further feature of the invention there is provided the use of a compound
5 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
10 manufacture of a medicament 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 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
15 (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,
20 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
25 manufacture of a medicament for use in the treatment of lung cancer, prostate cancer, melanoma, ovarian cancer, breast cancer, endometrial cancer, kidney cancer, gastric cancer, sarcomas, head and neck cancers, tumours of the central nervous system and their metastases, and also for the treatment acute myeloid leukaemia.

According to a further feature of the invention there is provided a method for treating
30 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

-41-

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
5 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
10 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,
15 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.

According to a further feature of the invention there is provided a method for treating
20 lung cancer, prostate cancer, melanoma, ovarian cancer, breast cancer, endometrial cancer, kidney cancer, gastric cancer, sarcomas, head and neck cancers, tumours of the central nervous system and their metastases, and acute myeloid leukaemia 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.

25 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
30 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.

5 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, 10 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 15 etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecins);
- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), 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), 20 progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;
- (iii) anti-invasion agents (for example c-Src kinase family inhibitors like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran- 25 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 30 antibodies and growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]); such inhibitors

- also include, for example, tyrosine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033) and erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib), inhibitors of the hepatocyte growth factor family, inhibitors of the platelet-derived growth factor family such as imatinib, inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors, for example sorafenib (BAY 43-9006)) and inhibitors of cell signalling through MEK 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.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound
5 of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the preparation of a medicament for use as an adjunct in cancer therapy or for potentiating tumour cells for treatment with ionising radiation or chemotherapeutic agents.

According to another aspect of the invention there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with ionising radiation or
10 chemotherapeutic agents for use in the treatment of cancer.

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.

15 General Experimental

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

- (i) operations were carried out at room temperature (RT), *i.e.* in the range 17 to 25°C and under an atmosphere of an inert gas such as N₂ or Ar unless otherwise stated;
- (ii) in general, the course of reactions was followed by thin layer chromatography (TLC)
20 and/or analytical high performance liquid chromatography (HPLC) which was usually coupled to a mass spectrometer (LCMS). The reaction times that are given are not necessarily the minimum attainable;
- (iii) when necessary, organic solutions were dried over anhydrous MgSO₄ or Na₂SO₄, work-up procedures were carried out using traditional phase separating techniques or by using SCX as
25 described in (xiii), evaporations were carried out either by rotary evaporation *in vacuo* or in a Genevac HT-4 / EZ-2 or Biotage V10;
- (iv) yields, where present, are not necessarily the maximum attainable, and when necessary, reactions were repeated if a larger amount of the reaction product was required;
- (v) in general, the structures of the end-products of the formula (I) were confirmed by nuclear
30 magnetic resonance (NMR) and/or mass spectral techniques; electrospray mass spectral data were obtained using a Waters ZMD or Waters ZQ LC/mass spectrometer acquiring both positive and negative ion data, and generally, only ions relating to the parent structure are

reported; proton NMR chemical shift values were measured on the delta scale using either a Bruker DPX300 spectrometer operating at a field strength of 300 MHz, a Bruker DRX400 operating at 400 MHz, a Bruker DRX500 operating at 500 MHz or a Bruker AV700 operating at 700 MHz. Unless otherwise stated, NMR spectra were obtained at 400 MHz in

5 *d*⁶-dimethylsulfoxide. The following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad; qn, quintet;

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

(vii) Intermediates were not necessarily fully purified but their structures

10 and purity were assessed by TLC, analytical HPLC, and/or NMR analysis and/or mass spectrometry;

(viii) unless otherwise stated, flash column chromatography (FCC) was performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or on Silicycle cartridges (40-63 µm silica, 4 to 330 g weight) or on Grace resolv cartridges (4 – 120 g) either manually or automated using an Isco Combi Flash

15 Companion system;

(ix) Preparative reverse phase HPLC (RP HPLC) was performed on C18 reversed-phase silica, for example on a Waters 'Xterra' or 'XBridge' preparative reversed-phase column (5µm silica, 19 mm diameter, 100 mm length) or on a Phenomenex "Gemini" or 'AXIA' preparative reversed-phase column (5µm silica, 110A, 21.1 mm diameter, 100 mm length) using

20 decreasingly polar mixtures as eluent, for example [containing 1-5% formic acid or 1-5% aqueous ammonium hydroxide (d=0.88)] as solvent A and acetonitrile as solvent B or MeOH : MeCN 3:1; a typical procedure would be as follows: a solvent gradient over 9.5 minutes, at 25 mL per minute, from a 85:15 (or alternative ratio as appropriate) mixture of solvents A and B respectively to a 5:95 mixture of solvents A and B;

25 (x) the following analytical HPLC methods were used; in general, reverse-phase silica was used with a flow rate of about 1 mL / minute and detection was by Electrospray Mass Spectrometry and by UV absorbance at a wavelength of 254 nm. Analytical HPLC was performed on C18 reverse-phase silica, on a Phenomenex "Gemini" preparative reversed-phase column (5µm silica, 110 A, 2 mm diameter, 50 mm length) using decreasingly polar mixtures
30 as eluent, for example decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% formic acid or 0.1% ammonia) as solvent A and acetonitrile as solvent B or MeOH : MeCN 3:1. A typical analytical HPLC method would be as follows: a solvent gradient over 4 minutes, at

approximately 1 mL per minute, from a 95:5 mixture of solvents A and B respectively to a 5:95 mixture of solvents A and B;

(xi) Where certain compounds were obtained as an acid-addition salt, for example a mono-hydrochloride salt or a di-hydrochloride salt, the stoichiometry of the salt was based on the

5 number and nature of the basic groups in the compound, the exact stoichiometry of the salt was generally not determined, for example by means of elemental analysis data;

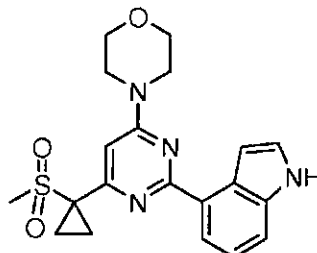
(xii) Where reactions refer to the use of a microwave, one of the following microwave reactors were used: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator or CEM Explorer;

10 (xiii) Compounds were purified by strong cation exchange (SCX) chromatography using Isolute SPE flash SCX-2 column (International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK);

(xiv) In addition to the ones mentioned above, the following abbreviations have been used:

DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DCM	dichloromethane	THF	tetrahydrofuran
conc.	concentrated	<i>m/z</i>	mass spectrometry peak(s)
TBAF	tetra <i>n</i> -butylammonium fluoride	NMP	1-methylpyrrolidin-2-one
EtOAc	ethyl acetate	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DME	1,2-dimethoxyethane	MeOH	methanol
MeCN	acetonitrile	TBAB	tetra <i>n</i> -butylammonium bromide
h	hour(s)	EtOH	ethanol

-47-

Example 1.01**4-{4-[1-(Methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole**

Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (82 mg, 0.12 mmol), 4-(2-chloro-6-(1-
5 (methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (371 mg, 1.17 mmol), 2M aqueous
sodium carbonate (3.50 mL, 7.00 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (225 mg, 1.40 mmol)
were suspended in 18% DMF in 7:3:2 DME:water:EtOH (8 mL) and sealed into a microwave
tube. The mixture was heated to 110 °C for 1 hour in a microwave reactor and then allowed to
cool to RT. The mixture was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures
10 of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired
compound were combined and then evaporated. The residue was purified by preparative HPLC
using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% formic acid) and MeCN as
eluents. Fractions containing the desired compound were combined and then evaporated to
afford the title compound (264 mg, 57%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.60 - 1.63 (2H,
15 m), 1.71 - 1.74 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.74 - 3.78 (8H, m), 6.89 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.31 (1H,
d), 7.46 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.04 - 8.06 (1H, m), 11.25 (1H, s); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 399.13.

Alternatively, the title compound can be prepared as follows:

Tetrakis (triphenylphosphine)Pd(0) (56.1 mg, 0.05 mmol) was added to 4-(6-(1-
20 (methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (200 mg, 0.61 mmol),
1H-indol-4-ylboronic acid (195 mg, 1.21 mmol) and (thiophene-2-carboxyloxy)copper (301
mg, 1.58 mmol) in a mixture of dioxane (10 mL) and DMA (2 mL) under an atmosphere of
nitrogen. The resulting mixture was stirred at 90 °C for 18 hours. The mixture was purified by
ion exchange chromatography, using an SCX column. The product was eluted from the column
25 using 7M NH₃ in MeOH and fractions containing product were combined and evaporated. The
residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water
(containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were

combined and evaporated to afford the title compound (58 mg, 24%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.59 - 1.62 (2H, m), 1.71 - 1.74 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.76 - 3.78 (8H, m), 6.89 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.30 (1H, t), 7.45 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.03 - 8.05 (1H, m), 11.24 (1H, s); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 399.15.

5 The 4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, can be prepared as follows:

a) 6-(Chloromethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (175 g, 1.09 mol) was dissolved in DMF (2 L) and then sodium methanesulfinate (133.5 g, 1.31 mol) was added. The mixture was heated to 125°C for 2h. After cooling to RT, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated
10 *in vacuo*. The crude material was washed with water, filtered, then triturated with toluene. The solid was filtered then triturated with isohexane to provide 6-(methylsulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (250 g), which was used without further purification.

b) 6-(Methylsulfonylmethyl)-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (132 g, 0.65 mol) was added to POCl₃ (1.2 L) and the mixture was heated to reflux for 16h. The excess POCl₃ was removed
15 *in vacuo*, the residue azeotroped with toluene (2 x 500 mL) and residue was dissolved in DCM. This solution was then poured slowly onto ice (4 L) and the mixture was stirred for 20 minutes. The mixture was then extracted with DCM (3 x 1 L) (insoluble black material was filtered off and discarded) and EtOAc (2 x 1 L). The organic extracts were combined, dried and concentrated *in vacuo* to provide 2,4-dichloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (51 g),
20 which was used without further purification; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3.13 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.87 (s, 1H); *m/z*: (ESI⁺) MH⁺, 239.

c) Triethylamine (6.78 mL) was added to a cooled (-5°C) suspension of 2,4-dichloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (10.56 g) in DCM (230 mL). A solution of morpholine (3.85 mL) in DCM (30 mL) was then added dropwise while keeping the temperature below -
25 5°C. The mixture was then stirred at RT for 1h. The solution was then washed with water (300 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC eluting with 1:1 EtOAc-DCM provided 2-chloro-4-(methylsulfonylmethyl)-6-morpholin-4-yl-pyrimidine (6.81g) as a solid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3.12 (3H, s), 3.63 (4H, s), 3.68-3.70 (4H, m), 4.45 (2H, s), 6.96 (1H, s); *m/z*: (ESI⁺) MH⁺, 292.

30 d) NaOH solution (9.60 mL, 95.97 mmol) was added to a mixture of 2-chloro-4-(methylsulfonylmethyl)-6-morpholin-4-yl-pyrimidine (2.80 g, 9.60 mmol), 1,2-dibromoethane (1.654 mL, 19.19 mmol) and TBAB (0.619 g, 1.92 mmol) in toluene (120 mL). The resulting

solution was then heated to 60°C for 3h. The mixture was then concentrated *in vacuo* to provide a residue which was dissolved in EtOAc (200 mL). The solution was washed with water (200 mL) and then saturated brine (100 mL). The solution was then dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica, eluting with a
5 gradient of 0-2.5% MeOH in DCM provided 4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (2.88 g); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.49-.51 (2H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.67 (8H, d), 6.96 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 318.

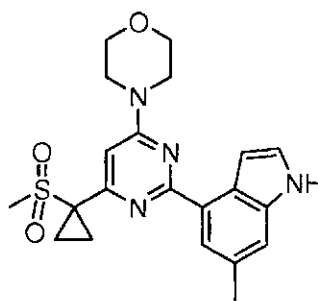
The 4-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine,
10 used as starting material, was prepared as follows:

a) Methyl 2-(methylsulfonyl)acetate (7.12 g, 46.80 mmol) was dissolved in DMF (60 mL), to this was added sodium hydride (4.08 g, 85.10 mmol) and the mixture was stirred for 5 minutes before the addition of 4,6-dichloro-2-(methylthio)pyrimidine (8.3 g, 42.55 mmol). The mixture was stirred for 36 hours before the addition of morpholine (18.53 mL, 212.74
15 mmol), and then the reaction was stirred for 1 hour at 50 °C. The reaction was quenched with 2M HCl (100 mL), and then extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The organic layer was separated and then dried over MgSO₄, filtered and then evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 50 to 100% EtOAc in isohexane. Fractions containing product were combined and evaporated. The residue was triturated with
20 Et₂O under sonication to afford methyl 2-(methylsulfonyl)-2-(2-(methylthio)-6-morpholinopyrimidin-4-yl)acetate (8.70 g, 57%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.46 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.70 - 3.64 (4H, m), 3.78 - 3.75 (4H, m), 3.82 (2H, s), 4.84 (1H, s), 6.49 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 362.39.

b) Methyl 2-(methylsulfonyl)-2-(2-(methylthio)-6-morpholinopyrimidin-4-yl)acetate
25 (0.568 g, 1.57 mmol) was dissolved in MeOH (20 mL) and water (5 mL), to this was added NaOH (0.189 g, 4.71 mmol) and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. The mixture was cooled and then filtered. The residue was washed with MeOH (25 mL) and allowed to dry in air to afford 4-(6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (0.460 g, 96%) which was used in the next step without further purification; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.49 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.67 - 3.62 (4H, m), 3.78 - 3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 6.30
30 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 304.09.

-50-

c) A 50% aqueous solution of NaOH (1.846 mL, 34.61 mmol) was added to 4-(6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (210mg, 0.69 mmol), 1,2-dibromoethane (0.179 mL, 2.08 mmol) and TBAB (22.31 mg, 0.07 mmol) in toluene (25 mL) at RT. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 18 hours. Water (30 mL) was added and the mixture was extracted with toluene (50 mL x 2). The toluene layers were dried over MgSO₄, filtered and then evaporated to afford 4-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (210 mg, 92%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 330.

Example 1.02**10 6-Methyl-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-yl}pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

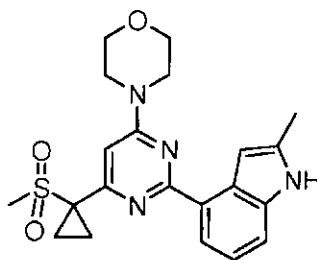
Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform adduct (4.89 mg, 4.72 μmol) and tricyclohexylphosphine (7.06 mg, 0.03 mmol) were added to 4-bromo-6-methyl-1H-indole (66.1 mg, 0.31 mmol), potassium acetate (46.3 mg, 0.47 mmol) and bis(pinacolato)diboron (88 mg, 0.35 mmol) in dioxane (5 mL) under a nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred at 90 °C for 18 hours and then 4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (100 mg, 0.31 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (18.18 mg, 0.02 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (0.629 mL, 1.26 mmol) were added; the resulting suspension was stirred at 90 °C for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and the residue washed with DCM. The liquors were purified by ion exchange chromatography using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 20% 7M NH₃/MeOH in DCM and fractions containing product were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (1.6 mg, 1%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.61 (q, 2H), 1.72 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.72 - 3.80

-51-

(m, 8H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 11.09 (s, 1H); m/z : (ESI+) MH^+ , 413.68.

Example 1.03**2-Methyl-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-yl}pyrimidin-2-yl}-1H-**

5 **indole**



1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium dichloride (12.94 mg, 0.02 mmol) was added to a degassed solution of 2-methyl-1H-indol-4-yl trifluoromethanesulfonate (88 mg, 0.31 mmol), bis(pinacolato)diboron (84 mg, 0.33 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (8.82 mg, 0.02 mmol) and potassium acetate (93 mg, 0.94 mmol) in dioxane (5 mL) under a nitrogen atmosphere and the resulting mixture was stirred at 90 °C for 24 hours. 4-(2-Chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (100 mg, 0.31 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (18.18 mg, 0.02 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (0.084 mL, 2 mmol) were added and the mixture heated at 90 °C for 24 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and the residue washed with DCM. The filtrate was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column and the desired product was eluted from the column using 20% 7M NH_3 /MeOH in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing product were combined and evaporated to afford the title compound (14 mg, 11%); ^1H NMR (700 MHz, $DMSO-d_6$) 1.58 (q, 2H), 1.70 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.70 - 3.75 (m, 8H), 6.85 (s, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.03 (s, 1H); m/z : (ESI+) MH^+ , 413.63.

The 2-methyl-1H-indol-4-yl trifluoromethanesulfonate, used as starting material, was prepared as follows:

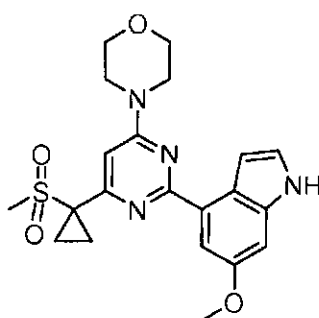
2,6-Lutidine (0.036 mL, 0.31 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.063 mL, 0.37 mmol) were added to 2-methyl-1H-indol-4-ol (0.046 g, 0.31 mmol) in DCM (5 mL)

-52-

cooled to 0°C. The resulting solution was stirred for 1 hour and the reaction mixture was then diluted with water (5 mL). The mixture was separated and the organic layer dried over MgSO₄, filtered and then evaporated to afford 2-methyl-1H-indol-4-yl trifluoromethanesulfonate which was used directly in the next step without purification; *m/z*: (ESI-) M-H⁻, 279.

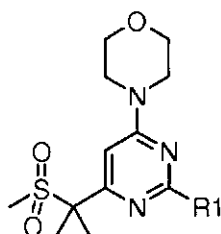
5 **Example 1.04**

6-Methoxy-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-yl}pyrimidin-2-yl}-1H-indole



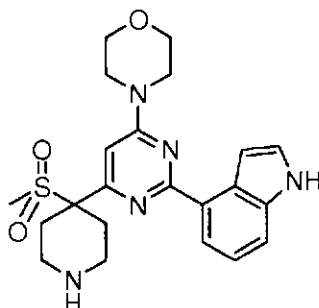
1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (49mg, 0.06mmol) was added to 4-bromo-6-methoxy-1H-indole (0.124g, 0.55 mmol), potassium acetate (0.137 g, 1.40 mmol) and bis(pinacolato)diboron (0.254 g, 1.00 mmol) in dioxane (5 mL) and the resulting mixture was stirred at 100 °C for 3 hours. 4-(2-Chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (0.127 g, 0.4 mmol), tetrakis (triphenylphosphine)Pd(0) (0.046 g, 0.04 mmol) and sodium carbonate (2M solution) (0.800 mL, 1.60 mmol) were added and the resulting mixture was stirred at 100 °C for 16 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and the residue washed with DCM; the liquors were purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 50% 7M NH₃/MeOH in DCM and fractions containing product were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated. The residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 50% 7M NH₃/MeOH in DCM and fractions containing product were combined and evaporated to afford the title compound (32 mg, 15%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.61 (dd, 2H), 1.72 (dd, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.73 - 3.79 (m, 8H), 3.83 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 11.04 (s, 1H); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 429.3.

The following compounds were prepared in a similar way to the method described for Example 1.04, using 4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine and the appropriate substituted 4-bromoindole.



5

Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
1.05		4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole-6-carbonitrile	1.63 (dd, 2H), 1.74 (dd, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.71 - 3.83 (m, 8H), 6.98 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 11.86 (s, 1H)	424.29
1.06		6-chloro-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.61 (dd, 2H), 1.73 (dd, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.71 - 3.81 (m, 8H), 6.95 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.40 (s, 1H)	433.3
1.07		6-fluoro-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.62 (dd, 2H), 1.73 (dd, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.72 - 3.81 (m, 8H), 6.94 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.82 (dd, 1H), 11.32 (s, 1H)	417.28

Example 1.08**4-{4-[4-(Methylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole**

5 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.016 g, 0.02 mmol) was added in one portion to *tert*-butyl 4-(2-chloro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)-4-(methylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (1.075 g, 2.33 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (1.399 mL, 2.80 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (0.413 g, 2.57 mmol) in DME:water 4:1 (24 mL) at 22°C. The mixture was sealed into four separate microwave tubes which were then heated to 10 110 °C for 1 hour in a microwave reactor and then allowed to cool to RT. The separate reaction mixtures were combined and then filtered; the resultant solution was treated with 4M HCl in dioxane (4 mL) and stirred overnight at RT. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH and fractions containing product were combined and evaporated. The residue 15 was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and 3:1 MeOH:MeCN as eluents. Fractions containing product were combined and evaporated to afford the title compound (0.270 g, 26%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 2.03 - 2.11 (2H, m), 2.41 (2H, t), 2.82 (3H, s), 2.86 (2H, s), 2.97 (2H, d), 3.78 (8H, s), 6.93 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.46 - 7.47 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.09 - 8.11 (1H, m), 11.29 (1H, s); 20 *m/z*: (ESI+) MH⁺, 442.15.

The *tert*-butyl 4-(2-chloro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)-4-(methylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate, used as starting material, was prepared as follows:

a) A solution of 4-(2-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (3 g, 10.28 mmol) in NMP (23 mL) was treated with sodium hydride (1.357 g, 33.93 mmol). The 25 mixture was stirred at RT for 10 minutes before being treated with tetrabutylammonium bromide (4.97 g, 15.42 mmol) and N-benzyl-2-chloro-N-(2-chloroethyl)ethanamine hydrochloride (3.04 g, 11.31 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 minutes at RT and

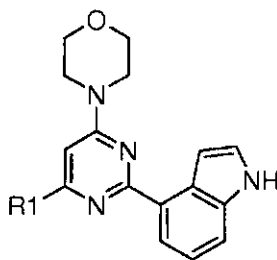
-55-

then heated to 50°C for 1 hour and then to 80°C for 1.5 hours. The mixture was allowed to cool to RT and then quenched by the addition of aqueous saturated ammonium chloride. The mixture was extracted with EtOAc and the organic solution was washed three times with water, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified
5 by chromatography on silica using a gradient elution of 10% EtOAc / DCM to 70% EtOAc / DCM to afford 4-(6-(1-benzyl-4-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)morpholine (2.000 g, 43%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 451.03.

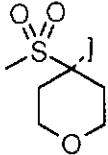
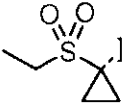
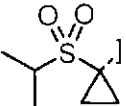
b) 1-Chloroethyl carbonochloridate (0.957 mL, 8.87 mmol) was added dropwise to a solution of 4-(6-(1-benzyl-4-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)morpholine
10 in DCM (10 mL) at RT and the solution was then heated at reflux for 3 hours. The solution was allowed to cool and then diluted with MeOH (10 mL) and stirred overnight. The mixture was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (2.129 g, 9.76 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (1.545 mL, 8.87 mmol) and the solution allowed to stir for 2 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (20 mL) and then washed with water (50 mL) and
15 saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 10 to 50% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford *tert*-butyl 4-(2-chloro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)-4-(methylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (1.075 g, 53%); *m/z*: (ESI+) M-H, 459.45.

20

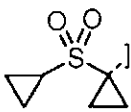
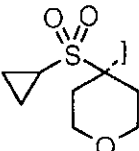
The following compounds were prepared in a similar way to the method described for Example 1.08, using the appropriate 2-chloropyrimidine starting material and 1H-indol-4-ylboronic acid.

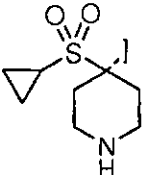


25

Ex. No.	<u>R1</u>	<u>Name</u>	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
1.09 ^a		4-{4-[4-(Methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole	2.21 - 2.27 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.87 - 2.90 (2H, m), 3.24 - 3.28 (2H, m), 3.72 - 3.80 (8H, m), 3.92 - 3.97 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.26 - 7.27 (1H, m), 7.45 - 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.09 (1H, d)	443.14
1.10 ^b		4-{4-[1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.30 (3H, t), 1.60 - 1.61 (2H, m), 1.68 - 1.69 (2H, m), 3.45 (2H, q), 3.74 - 3.76 (8H, m), 6.90 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.30 - 7.31 (1H, m), 7.45 - 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.04 (1H, d), 11.23 (1H, s)	413.12
1.11 ^c		4-{4-[1-(1-methylethylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.32 (6H, d), 1.63 - 1.67 (4H, m), 3.74 - 3.76 (8H, m), 6.91 (1H, s), 7.21	427.12

-57-

Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
			(1H, t), 7.33 - 7.34 (1H, m), 7.46 - 7.47 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.06 (1H, d), 11.23 (1H, s)	
1.12 ^d		4-{4-[1-(cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole	0.95 - 1.00 (4H, m), 1.63 - 1.63 (2H, m), 1.70 - 1.72 (2H, m), 3.03 - 3.08 (1H, m), 3.76 (8H, s), 6.96 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.35 - 7.37 (1H, m), 7.45 - 7.47 (1H, m), 7.54 (1H, d), 8.07 - 8.10 (1H, m), 11.23 (1H, s)	425.15
1.13 ^e		4-{4-[4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole	0.78 - 0.81 (2H, m), 0.82 - 0.88 (2H, m), 2.23 - 2.31 (2H, m), 2.96 - 3.00 (2H, m), 3.74 - 3.79 (8H, m), 3.92 - 3.97 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.31 (1H, s), 7.44 - 7.46 (1H, m), 7.55	469.16

Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
			(1H, d), 8.12 (1H, d), 11.24 (1H, s)	
1.14 ^f		4-{4-[4-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-morpholin-4-yl}pyrimidin-2-yl}-1H-indole	0.75 - 0.77 (2H, m), 0.93 - 0.95 (2H, m), 2.11 - 2.19 (2H, m), 2.43 - 2.51 (2H, m), 2.87 - 2.93 (4H, m), 3.22 - 3.25 (1H, m), 3.76 - 3.78 (8H, m), 6.90 (1H, s), 7.17 (1H, t), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.43 - 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, d), 8.11 (1H, d), 10.98 (1H, s)	468.19

^a The 4-(2-chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, was prepared as follows:

A 50% aqueous NaOH solution (6.67 mL) was added to 4-(2-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (880 mg, 3.02 mmol), tetrabutylammonium bromide (97 mg, 0.30 mmol) and 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (2099 mg, 9.05 mmol) in DCM (20 mL) at 22°C. The resulting mixture was stirred at 20 °C for 6 hours. The mixture was diluted with water (50 mL) and the phases separated. The organic phase was washed twice with water (25 mL) and then dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 0 to 40% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford 4-(2-chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine (698 mg, 64%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 2.00 - 2.14 (2H, m), 2.44 - 2.47 (2H, m), 2.64 - 2.67 (2H, m),

2.85 (3H, s), 3.15 - 3.18 (2H, m), 3.65 - 3.72 (8H, m), 3.89 - 3.92 (2H, m), 7.02 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 362.04.

^b The 4-(2-chloro-6-(1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, was prepared as follows:

- 5 a) Sodium ethanesulfinate (1.026 g, 8.83 mmol) was added in one portion to 4-(2-chloro-6-(iodomethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (3 g, 8.83 mmol) in DMF (58.9 mL). The resulting mixture was stirred at 25 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with water (2 x 300 mL), aqueous sodium thiosulphate (400 mL) and then brine (400 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and then concentrated in vacuo. The residue
- 10 was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 0 to 50% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford 4-(2-chloro-6-(ethylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (1.310 g, 49%); ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1.28 (3H, t), 3.25 (2H, q), 3.63 - 3.71 (8H, m), 4.43 (2H, s), 6.96 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 305.98.
- 15 b) A 50% aqueous solution of NaOH (7 mL) was added to 4-(2-chloro-6-(ethylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (0.5 g, 1.81 mmol), 1,2-dibromoethane (0.156 mL, 1.81 mmol) and tetrabutylammonium bromide (0.058 g, 0.18 mmol) in DCM (21 mL). The resulting slurry was stirred at 30 °C for 18 hours and then evaporated. The residue was dissolved in EtOAc (30 mL) and washed with water (2 x 20 mL) and brine (20 mL), dried over
- 20 $MgSO_4$ and then concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 20-60% EtOAc:DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford 4-(2-chloro-6-(1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (0.309 g, 57%); ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1.26 (3H, t), 1.50 - 1.52 (2H, m), 1.60 - 1.62 (2H, m), 3.35 (2H, q), 3.60 - 3.68 (8H, m), 6.98 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332.02.

^c The 4-(2-chloro-6-(1-(isopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, was prepared as follows:

- a) A 50% aqueous solution of NaOH (3.33 mL) was added to 4-(2-chloro-6-(isopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (500 mg, 1.56 mmol), 1,2-dibromoethane
- 30 (0.135 mL, 1.56 mmol) and tetrabutylammonium bromide (50.4 mg, 0.16 mmol) in DCM (10 mL). The resulting slurry was stirred at 30 °C for 24 hours and then evaporated. The residue was dissolved in EtOAc (30 mL) and the solution washed with water (2 x 20 mL) and then

-60-

brine (20 mL) and then dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 0 to 2% MeOH in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford 4-(2-chloro-6-(1-(isopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (486 mg, 90%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.28 (6H, d), 1.51 - 1.60 (4H, m), 3.57 - 3.69 (9H, m), 6.98 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 346.01.

4-(2-Chloro-6-(isopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine used as starting material can be prepared as described in the literature (Finlay, Maurice Raymond Verschoyle; Morris, Jeffrey; Pike, Kurt Gordon. Morpholinopyrimidine derivatives, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them, and their use for treating proliferative disorders. PCT Int. Appl. WO 2008023159).

^d The 4-(2-chloro-6-(1-(cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, can be prepared as described in the literature (Morris, Jeffrey James; Pike, Kurt Gordon. Pyrimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their preparation. PCT Int. Appl. WO2009007748).

^e The 4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, was prepared as follows:

a) A 50% aqueous solution of NaOH (6.67 mL) was added to 4-(2-chloro-6-(cyclopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (700 mg, 2.20 mmol), tetrabutylammonium bromide (71.0 mg, 0.22 mmol) and 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (1533 mg, 6.61 mmol) in DCM (20 mL) at 22°C. The resulting mixture was stirred at RT for 6 hours and then diluted with water (50 mL) and the phases separated. The organic phase was washed twice with water (25 mL) and the organic layer dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 0 to 20% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford 4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine (557 mg, 65%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.72 - 0.75 (2H, m), 0.87 - 0.92 (2H, m), 2.12 - 2.17 (2H, m), 2.65 - 2.69 (2H, m), 3.12 - 3.18 (2H, m), 3.63 - 3.64 (8H, m), 3.83 - 3.87 (2H, m), 7.04 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 388.08.

The 4-(2-chloro-6-(cyclopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, can be prepared as described in the literature (Morris, Jeffrey James; Pike, Kurt

Gordon. Pyrimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their preparation. PCT Int. Appl. WO2009007748).

^f The *tert*-butyl 4-(2-chloro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate, used as starting material, was prepared as follows:

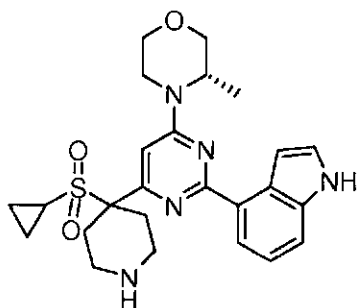
- 5 a) A solution of 4-(2-chloro-6-(cyclopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)morpholine (1 g, 3.15 mmol) in NMP (9 mL) was treated with sodium hydride (0.415 g, 10.38 mmol). The mixture was stirred at RT for 10 minutes before being treated with tetrabutylammonium bromide (1.522 g, 4.72 mmol) and N-benzyl-2-chloro-N-(2-chloroethyl)ethanamine hydrochloride (0.930 g, 3.46 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 minutes at RT and
10 then heated to 50°C for 1 hour and then heated to 80°C for 1.5 hours. The mixture was allowed to cool to RT and the mixture quenched by the addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The mixture was extracted with EtOAc and the organic solution washed three times with water and then dried over magnesium sulfate. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica using a gradient
15 elution of 10% EtOAc / DCM to 70% EtOAc / DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford 4-(6-(1-benzyl-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)morpholine (0.574 g, 38%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 0.75 - 0.77 (2H, m), 0.93 - 0.95 (2H, m), 1.81 - 1.92 (2H, m), 2.11 - 2.19 (2H, m), 2.53 - 2.56 (1H, m), 2.71 (2H, s), 2.79 - 2.82 (4H, m), 3.66 - 3.68 (8H, m), 7.00 (1H, s), 7.24 - 7.34 (5H, m); *m/z*:
20 (ESI+) MH⁺, 477.13.
- b) 1-Chloroethyl carbonochloridate (0.260 mL, 2.41 mmol) was added dropwise to a solution of 4-(6-(1-benzyl-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)morpholine (574 mg, 1.20 mmol) in DCM (10 mL) at RT. The solution was heated at reflux for 3 hours and then allowed to cool and diluted with MeOH (10 mL). The mixture was
25 allowed to stand for three days and then treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (578 mg, 2.65 mmol) and N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.419 mL, 2.41 mmol) and the solution was stirred for 2 hours. The mixture was diluted with DCM (20 mL), and the mixture washed with water (50 mL) and then with a saturated aqueous solution of brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and then evaporated. The residue was purified by
30 chromatography on silica with an elution gradient of 10 to 50% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford *tert*-butyl 4-(2-chloro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (267 mg, 46%);

-62-

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 0.77 - 0.78 (2H, m), 0.94 - 0.97 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.97 - 2.00 (2H, m), 2.54 - 2.57 (3H, m), 2.81 - 2.84 (2H, d), 3.69 (8H, s), 3.93 - 3.97 (2H, m), 7.01 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 487.09.

Example 2.01

5 **4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole**



A mixture of bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (42.1 mg, 0.06 mmol), *tert*-butyl 4-[2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-cyclopropylsulfonylpiperidine-1-carboxylate (301 mg, 0.6 mmol), Na₂CO₃ solution (1.8 mL, 2M, 3.60 mmol) and 1*H*-indol-4-ylboronic acid (116 mg, 0.72 mmol) in 18% DMF in 7:3:2 DME-water-EtOH (10 mL) was heated to 110°C for 1h in a microwave reactor. The mixture was part purified using an SCX column, eluting with 7M NH₃ in MeOH. Appropriate fractions were combined and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 4M HCl in dioxane, and the solution was stirred at RT for 1h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by preparative HPLC to provide the title compound; (27.0 mg, 9%); ¹H NMR: 0.78-0.90 (4H, m), 1.27 (3H, d), 1.88-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t), 2.40-2.48 (1H, m), 2.62-2.82 (1H, m), 3.18 (2H, t), 3.33-3.42 (2H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 3.83 (1H, d), 4.02-4.06 (1H, m), 4.30 (1H, d), 4.65 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.47 (1H, t), 7.56 (1H, d), 8.12-8.15 (1H, m), 11.29 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 482.82.

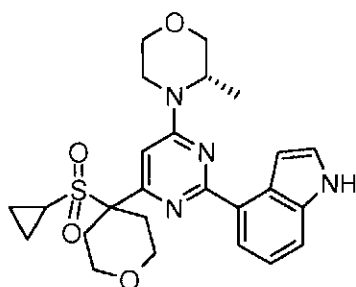
The *tert*-butyl 4-[2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-cyclopropylsulfonylpiperidine-1-carboxylate, used as starting material, was prepared as follows:

- a) Sodium cyclopropanesulfinate (381 mg, 2.97 mmol) was added in one portion to 2-chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (700 mg, 1.98 mmol) in acetonitrile (20 mL). The resulting suspension was heated to 90°C for 3h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (50 mL). Water (50 mL)

was added and the phases were separated. The organic portion was dried (MgSO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC, using a gradient of 0-40% EtOAc in DCM provided 2-chloro-4-(cyclopropylsulfonylmethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (458 mg); $^1\text{H NMR}$: 0.95-0.98 (2H, m), 1.02-1.06 (2H, m), 1.18-1.23 (3H, m), 2.77-2.83 (1H, m), 3.19-3.25 (1H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.92-3.96 (2H, m), 4.30 (1H, s), 4.48 (2H, s), 6.92 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332.

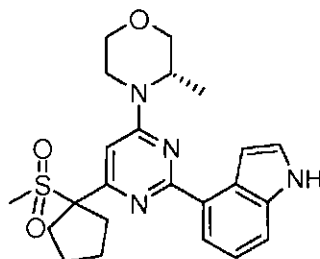
b) NaH (0.796 g, 19.89 mmol) was added to a solution of 2-chloro-4-(cyclopropylsulfonylmethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (2 g, 6.03 mmol) in NMP (18 mL) and the mixture was stirred for 10 minutes. TBAB (2.91 g, 9.04 mmol) and *N*-benzyl-2-chloro-*N*-(2-chloroethyl)ethanamine hydrochloride (1.781 g, 6.63 mmol) were then added and the mixture was stirred for 5 minutes. The mixture was then heated to 50°C for 1h then to 80°C for 1.5h. After cooling to RT the reaction was quenched by the addition of saturated NH_4Cl solution. The mixture was then extracted with EtOAc. The organic solution was washed three times with water and was then dried (MgSO_4), and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 10-70% EtOAc in DCM provided 4-(1-benzyl-4-cyclopropylsulfonyl-piperidin-4-yl)-2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (2.23 g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 0.92-0.96 (2H, m), 0.97-1.02 (2H, m), 1.32 (3H, d), 1.92-2.00 (2H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.40-2.49 (2H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.29 (1H, dt), 3.40 (2H, s), 3.55 (1H, dt), 3.70 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 3.98-4.09 (2H, m), 4.28 (1H, bs), 6.63 (1H, s), 7.21-7.33 (5H, m); m/z : (ESI+) MH^+ , 491 and 493.

c) 1-Chloroethyl chloroformate (0.971 mL, 9.00 mmol) was added to a solution of 4-(1-benzyl-4-cyclopropylsulfonylpiperidin-4-yl)-2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (2.21 g, 4.50 mmol) in DCM (15 mL). The solution was heated to reflux for 1.5h. The mixture was then diluted with MeOH (15 mL) and heating was continued for 2h. Di-*tert*-butyl dicarbonate (2.16 g, 9.90 mmol) and DIPEA (1.6 mL, 9.0 mmol) were then added and the mixture was stirred at RT for 1h. The mixture was then partitioned between DCM and water and the phases were separated. The organic portion was concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 10-30% EtOAc in DCM provided *tert*-butyl 4-[2-chloro-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-4-cyclopropylsulfonylpiperidine-1-carboxylate (1.9 g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 0.93-1.00 (4H, m), 1.32 (3H, d), 1.44 (9H, s), 2.19-2.30 (3H, m), 2.62-2.80 (4H, m), 3.29 (1H, dt), 3.55 (1H, dt), 3.69 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 3.95-4.37 (5H, m), 6.65 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 501 and 503.

Example 2.02**4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

Prepared in a similar way to that described for example 2.01 starting from (S)-4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (300 mg, 0.75 mmol) to afford the title compound (16 mg, 4%); ¹H NMR: 0.77 - 0.82 (2H, m), 0.88 - 0.89 (2H, m), 1.27 (3H, d), 2.25 - 2.32 (2H, td), 2.95 (1H, dd), 3.27 - 3.32 (4H, m), 3.35 (1H, d), 3.53 (1H, td), 3.69 - 3.73 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.95 (2H, t), 4.01 (1H, dd), 4.29 (1H, d), 4.63 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.11 - 8.14 (1H, m), 11.24 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 483.37.

The (S)-4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, can be prepared as described in the literature (Morris, Jeffrey James; Pike, Kurt Gordon. Pyrimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their preparation. PCT Int. Appl. (2009), WO2009007748).

Example 2.03**4-{4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopentyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

A mixture of bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (42.1 mg, 0.06 mmol), 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopentyl)-pyrimidine (216 mg, 0.6

-65-

mmol), and 1*H*-indol-4-ylboronic acid (116 mg, 0.72 mmol) in 18% DMF in 7:3:2 DME-water-EtOH (10 mL) was heated to 110°C for 1h in a microwave reactor. After cooling to RT, the mixture was part purified using an SCX column, eluting with 7M NH₃ in MeOH. Further purification by preparative HPLC provided the title compound (55 mg, 21%); ¹H NMR: 1.28 (3H, d), 1.60-1.65 (2H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.30-3.35 (1H, m), 3.51-3.58 (1H, m), 3.68-3.71 (1H, m), 3.81 (1H, d), 4.00-4.04 (1H, m), 4.26 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.35 (1H, t), 7.47 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.12-8.14 (1H, m), 11.26 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 441.75.

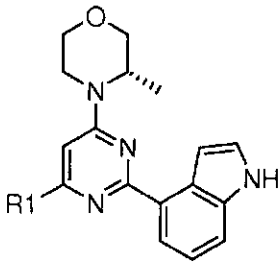
- The 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopentyl)pyrimidine, used as starting material, was prepared as follows:
- a) Triethylamine (17.4 mL, 0.13 mol) was added to a cooled (-5°C) DCM solution of 2,4-dichloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (30 g, 0.13 mol). A DCM solution of (3*S*)-3-methylmorpholine was then added dropwise, while keeping the temperature below -5°C. The cooling bath was then removed and the mixture stirred for 1h. The mixture was then heated to reflux for 2h. The mixture was then washed with water, dried and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative HPLC provided 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-pyrimidine (19.3 g); ¹H NMR: 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); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 306.
 - 20 Alternatively 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-pyrimidine can be prepared by the following method:

Sodium methanesulfinate (11.75 g, 115.11 mmol) was added in one portion to 2-chloro-4-(iodomethyl)-6-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidine (37 g, 104.64 mmol), in MeCN (900 mL) and the resulting solution was stirred at 85°C for 24h and then cooled to RT. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (500ml), washed with water (3x100ml), and brine (100ml), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 0-30% EtOAc in DCM provided 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (22 g) as a solid.

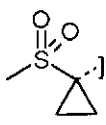
- b) TBAB (0.495 g, 1.54 mmol) was added to a mixture of 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (4.7 g, 15.37 mmol), 1,4-dibromobutane (1.84 mL, 15.37 mmol) and aqueous NaOH (30 mL, 368.9 mmol) in DCM (150 mL). The resulting mixture was heated to 40°C for 6h. The mixture was then diluted with

DCM (200 mL), and washed with water (100 mL). The organic solution was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 5-50% EtOAc in isohexane provided 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopentyl)pyrimidine (3.90 g); ¹H NMR: 1.20 (3H, d), 1.50-1.60 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.30-2.41 (2H, m,), 2.50-2.60 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.20 (1H, dd), 3.45 (1H, dd), 3.60 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.94 (1H, dd), 4.0-4.10 (1H, m), 4.42 (1H, s), 6.89 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 360.

The following compounds were prepared in a similar way to the method described for Example 2.03, using the appropriate 2-chloro pyrimidine derivative and 1*H*-indol-4-ylboronic acid.



Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	<i>m/z</i> (ESI+) MH ⁺
2.04 ^a		4-{4-[(3 <i>S</i>)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1 <i>H</i> -indole	1.28 (3H, d), 2.23-2.34 (2H, m), 2.68-2.71 (1H, m), 2.86-2.91 (4H, m), 3.20-3.25 (3H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.94 - 4.05 (3H, m), 4.31 (1H, d), 4.64 (1H, d), 6.93 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.28 (1H, t), 7.46 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.10-8.12 (1H, m), 11.26 (1H, s)	457.77

Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
2.05 ^b		4-{4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)-cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole [#]	1.28 (3H, d), 1.61-1.63 (2H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 3.25-3.30 (4H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.69 (1H, d), 3.79-3.82 (1H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 4.18-4.22 (1H, m), 4.57-4.59 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.29-7.31 (1H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.04 (1H, d), 11.25 (1H, s)	413.12

[#] Chiral HPLC: (HP1100 System 4, 5µm Chiralpak AS-H (250mm x 4.6mm) column eluting with iso-Hexane/EtOH/TEA 60/40/0.1) R_f, 11.817 >99%.

^a The 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(4-methylsulfonyloxan-4-yl)pyrimidine, used as starting material, was prepared as follows:

- 5 Sodium *tert*-butoxide (1.38 g, 14.39 mmol) was added portionwise over a period of 10 minutes to a cooled (0°C) mixture of 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (2.00 g, 6.54 mmol) and bis(2-bromoethyl) Et₂O (2.055 mL, 16.35 mmol) in DMF (75 mL). The resulting solution was allowed to warm to RT and was stirred for 7h. Further sodium *tert*-butoxide (629 mg, 6.54 mmol) was added portionwise and
- 10 the solution was then stirred at RT for a further 45h. The mixture was then concentrated *in vacuo* and diluted with EtOAc (200 mL). The solution was washed with water (2 × 200 mL) and then saturated brine (100 mL). The solution was then dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 40-100% EtOAc in isohexane and crystallisation using EtOAc and isohexane provided 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-
- 15 yl]-6-(4-methylsulfonyloxan-4-yl)pyrimidine (1.42 g); ¹H NMR: (CDCl₃) 1.34 (3H, d), 2.50 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.33 (3H, m), 3.56 (1H, ddd), 3.71 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.01 (4H, m), 4.31 (1H, bs), 6.62 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 376 and 378.

^b The 2-chloro-4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopropyl)-pyrimidine, used as starting material was prepared as follows:

-68-

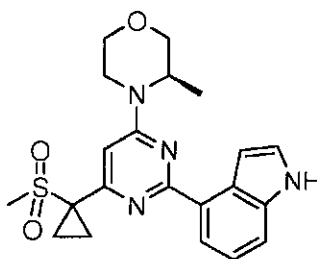
i) 2-Chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)-pyrimidine (1.2 g, 3.9 mmol) was dissolved in DMF (20 mL). Sodium *tert*-butoxide (755 mg, 7.85 mmol) was added to the mixture, followed by dibromoethane (738 mg, 3.9 mmol). The mixture was stirred for 4h and was then heated to 60°C overnight. Further sodium *tert*-butoxide (378 mg, 3.9 mmol) was then added, followed by dibromoethane (369 mg, 1.9 mmol) and the mixture was maintained at 60°C for a further 24h. DCM (20 mL) was then added and the solution was washed with 2M aqueous HCl (20 mL). The organic solution was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 0-50% EtOAc in DCM provided 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopropyl)-pyrimidine (400 mg, 31%); ¹H NMR: 1.22 (d, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H); *m/z*: (ESI+) MH⁺ 332.

Alternatively, 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonyl-cyclopropyl)pyrimidine, can be prepared as follows:

NaOH (50% w/w solution, 115 g, 2.878 mol) was added to 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidine (16 g, 52.33 mmol), 1,2-dibromoethane (13.53 mL, 156.98 mmol) and TBAB (1.687 g, 5.23 mmol) in toluene (128 mL). The resulting suspension was stirred for 4h. Water was then added and the mixture was extracted twice with toluene. The toluene extracts were dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification by FCC using a gradient of 0-20% EtOAc in DCM provided 2-chloro-4-[(3*S*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonyl-cyclopropyl)pyrimidine (13 g) as a solid.

Example 3.01

4-{4-[(3*R*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole



25

Bis(triphenylphosphine)palladium chloride (1.692 g, 2.41 mmol), (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (8.00 g, 24.11 mmol), 1*H*-

-69-

indol-4-ylboronic acid (4.27 g, 26.52 mmol) and 2M aqueous sodium carbonate (36.2 mL, 72.33 mmol) were suspended in DME:water 4:1 (170 mL) and heated to 90 °C overnight. The DME was removed and the reaction mixture diluted with EtOAc (100 mL). The mixture was washed with water (2 x 100 mL), the organics separated, filtered through a pad of Celite and concentrated in vacuo on to silica. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 0 to 10% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0-25% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated onto reverse phase C18 silica. The crude product was purified by reverse phase using a 415g HP C18 column using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing product were combined and evaporated. The residue was taken up in dry MeOH and dried over MgSO₄. The mixture was filtered and the solvent evaporated, leaving a gum. The gum was dissolved in DCM (500 mL), filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (50 mL) and allowed to stir at RT overnight. The resultant precipitate was collected by filtration to afford the title compound (5.10 g, 51%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.29 (3H, d), 1.57 - 1.64 (2H, m), 1.68 - 1.78 (2H, m), 3.24-3.31 (1H, td), 3.29 (3H, s), 3.51 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.93 - 4.06 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.61 (1H, bs), 6.85 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.46 (1H, t), 7.56 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 11.25 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 413.12. Chiral HPLC: (HP1100 System 4, 5µm Chiralpak AS-H (250mm x 4.6mm) column eluting with iso-Hexane/EtOH/TEA 60/40/0.1) R_f, 8.815 >99%.

The (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

a) (R)-3-methylmorpholine (7.18 g, 71.01 mmol) and triethylamine (12.87 mL, 92.31 mmol) were added to methyl 2,4-dichloropyrimidine-6-carboxylate (14.70 g, 71.01 mmol) in DCM (100 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 18 hours. Water (100 mL) was added, the layers separated and extracted with DCM (5 mL). The combined organics were dried over MgSO₄, concentrated in vacuo and the residue triturated with Et₂O to yield (R)-methyl 2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidine-4-carboxylate (14.77 g, 77%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 - 1.37 (3H, d), 3.31 - 3.38 (1H, m), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.68 - 3.72 (1H, m), 3.79 - 3.83 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.02 - 4.05 (1H, m), 4.12 (1H, br s), 4.37 (1H, br s), 7.16 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 272.43.

-70-

The liquors were concentrated onto silica and purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 20 to 40% EtOAc in isohexane. Fractions containing product were combined and evaporated to afford (R)-methyl 2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidine-4-carboxylate (1.659 g, 9%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 - 1.37 (3H, d), 3.31 - 3.38 (1H, m), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.68 - 3.72 (1H, m), 3.79 - 3.83 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.02 - 4.05 (1H, m), 4.12 (1H, br s), 4.37 (1H, br s), 7.16 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 272.43.

b) Lithium borohydride, 2M in THF (18 mL, 36.00 mmol) was added dropwise to (R)-methyl 2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidine-4-carboxylate (16.28 g, 59.92 mmol) in THF (200 mL) at 0 °C over a period of 20 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 minutes and then allowed to warm to RT and stirred for a further 18 hours. Water (200 mL) was added and the THF evaporated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL) and the organic phases combined, dried over MgSO₄ and then evaporated to afford (R)-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)MeOH (14.54 g, 100%) which was used in the next step without purification; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 2.65 (1H, br s), 3.25 - 3.32 (1H, m), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.67 - 3.70 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.09 (2H, m), 4.32 (1H, br s), 4.59 (2H, s), 6.44 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 244.40.

c) Methanesulfonyl chloride (4.62 mL, 59.67 mmol) was added dropwise to (R)-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)MeOH (14.54 g, 59.67 mmol) and triethylamine (8.32 mL, 59.67 mmol) in DCM (250 mL) at 25 °C over a period of 5 minutes. The resulting solution was stirred at 25 °C for 90 minutes. The reaction mixture was quenched with water (100 mL) and extracted with DCM (2 x 100 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford (R)-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)methyl methanesulfonate (20.14 g, 105%) which was used in the next step without further purification; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 3.13 (3H, s), 3.27 - 3.34 (1H, m), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.66 - 3.70 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.99 - 4.03 (2H, m), 4.34 (1H, br s), 5.09 (2H, d), 6.52 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 322.39.

d) Lithium iodide (17.57 g, 131.27 mmol) was added to (R)-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)methyl methanesulfonate (19.2 g, 59.67 mmol) in dioxane (300 mL) and heated to 100 °C for 2 hours under nitrogen. The reaction mixture was quenched with water (200 mL) and extracted with EtOAc (3 x 200 mL). The organic layers were combined and washed with 2M sodium bisulfite solution (400 mL), water (400 mL), brine (400

mL) dried over MgSO₄ and then evaporated. The residue was triturated with Et₂O to afford (R)-4-(2-chloro-6-(iodomethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (13.89 g, 66%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 3.24 - 3.32 (1H, m), 3.51 - 3.58 (1H, m), 3.67 - 3.71 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.29 (1H, s), 6.41 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺

5 354.31.

The mother liquors were concentrated down and triturated with Et₂O to afford a further crop of (R)-4-(2-chloro-6-(iodomethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (2.46 g, 12%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 3.24 - 3.32 (1H, m), 3.51 - 3.58 (1H, m), 3.67 - 3.71 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.29 (1H, s), 6.41 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺,

10 354.31.

e) Sodium methanesulfinate (4.64 g, 45.48 mmol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(iodomethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (13.4 g, 37.90 mmol) in DMF (100 mL). The resulting mixture was stirred at 25 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with DCM and washed with water (2 x 100 mL), Aq sodium thiosulphate (50 mL), dried over
15 MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was triturated with MeOH to give a solid which was dried under vacuum to afford (R)-4-(2-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (7.3 g, 63%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.21 (3H, d), 3.12 (3H, s), 3.24 (1H, t), 3.42 - 3.49 (1H, td), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.74 (1H, d), 3.93 - 4.40 (3H, m), 4.47 (2H, s), 6.94 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺ 306.05.

20 The mother liquors were purified by chromatography on silica with an elution gradient of 40 to 90% EtOAc in isohexane. Fractions containing product were combined and evaporated to afford a further crop of (R)-4-(2-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (2.0 g, 17%); m/z: (ESI+) MH⁺ 306.12.

f) A 50% aqueous solution of NaOH (42 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (12.11 g, 39.60 mmol), 1,2-dibromoethane (3.41 mL, 39.60 mmol) and tetrabutylammonium bromide (1.277 g, 3.96 mmol) in toluene (120 mL). The resulting slurry was stirred at 60 °C for 3 hours and then an additional portion of 1,2-dibromoethane (1 mL) was added and the mixture stirred for a further 1 hour. EtOAc (200 mL) was added and the mixture washed with water (100 mL) and brine
30 (100 mL). The reaction mixture was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was triturated with MeOH to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to afford (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-

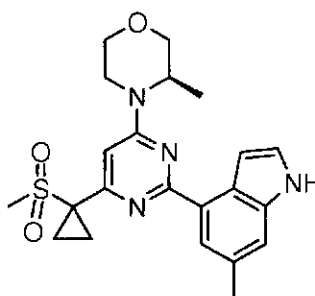
-72-

methylmorpholine (9.65 g, 73%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 1.21 (3H, d), 1.48 - 1.54 (2H, m), 1.61 - 1.67 (2H, m), 3.16 - 3.25 (1H, td), 3.19 (3H, s), 3.44 (1H, td), 3.58 (1H, dd), 3.72 (1H, d), 3.93 (1H, dd), 3.98 - 4.10 (1H, m), 4.41 (1H, s), 6.93 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332.44.

- 5 The MeOH mother liquors were reduced in vacuo and the residue purified by chromatography on silica with an elution gradient of 10 to 50% EtOAc in DCM. Fractions containing product were combined and evaporated to afford (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (2.16 g, 16%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 1.21 (3H, d), 1.49 - 1.54 (2H, m), 1.59 - 1.68 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.16
10 - 3.25 (1H, td), 3.44 (1H, td), 3.58 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.93 (1H, dd), 4.04 (1H, bs), 4.41 (1H, bs), 6.93 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332.44.

Example 3.02

6-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole



15

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (6.54 mg, 7.14 μmol) and tricyclohexylphosphine (10.68 mg, 0.04 mmol) were added to 4-bromo-6-methyl-1H-indole (100 mg, 0.48 mmol), potassium acetate (70.1 mg, 0.71 mmol) and bis(pinacolato)diboron (133 mg, 0.52 mmol) in dioxane (5 mL) under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 90 $^{\circ}\text{C}$ for 3 hours.

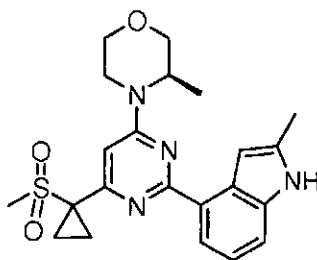
- 20 (R)-4-(2-Chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (158 mg, 0.48 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (27.5 mg, 0.02 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (0.952 mL, 1.90 mmol) were added and the resulting suspension was stirred at 90 $^{\circ}\text{C}$ for 18 hours. The reaction mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The product was eluted from the column
25 using 20% 7M NH_3/MeOH in DCM; fractions containing product were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing product were

-73-

combined and evaporated to dryness to afford the title compound (50 mg, 25%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.28 (3H, d), 1.59-1.64 (2H, m), 1.70-1.74 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.22-3.27 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.18-4.26 (1H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 11.08 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺ 427.19.

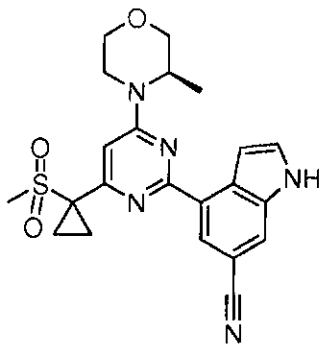
Example 3.03

2-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole



1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium dichloride (17.68 mg, 0.02 mmol) was added to a degassed solution of 2-methyl-1H-indol-4-yl trifluoromethanesulfonate (120 mg, 0.43 mmol), bis(pinacolato)diboron (115 mg, 0.45 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (12.04 mg, 0.02 mmol) and potassium acetate (127 mg, 1.29 mmol) in dioxane (5 mL) under nitrogen and the resulting mixture was stirred at 90 °C for 5 hours. (R)-4-(2-Chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (143 mg, 0.43 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (24.83 mg, 0.02 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (1.000 mL, 2 mmol) were added and heating continued for 24 hours. The reaction mixture was then purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 20% 7M NH₃/MeOH in DCM and fractions containing product were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing product were combined and evaporated to afford the title compound (40 mg, 22%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.29 (3H, d), 1.63-1.59 (2H, m), 1.74-1.70 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.27-3.23 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.52 (1H, td), 3.66 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.24-4.16 (1H, m), 4.65-4.58 (1H, m), 6.82 (1H, s), 7.02-7.00 (1H, m), 7.10 (1H, t), 7.40 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 11.07 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺ 427.19.

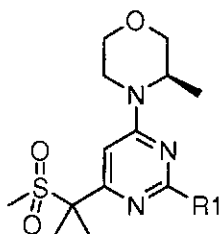
Example 3.04
4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole-6-carbonitrile



5 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloro palladium(II) dichloromethane complex (45.1 mg, 0.06 mmol) was added to 4-bromo-1H-indole-6-carbonitrile (100 mg, 0.45 mmol), potassium acetate (81 mg, 0.82 mmol) and bis(pinacolato)diboron (125 mg, 0.49 mmol) in dioxane (5 mL) under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 90 °C for 3 hours. (R)-4-(2-Chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (136 mg, 10 0.41 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (47.5 mg, 0.04 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (0.823 mL, 1.65 mmol) were added and the resulting suspension was stirred at 90 °C for 18 hours. The reaction mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 20% 7M NH₃/MeOH in DCM; fractions containing product were combined and 15 evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 5 to 50% EtOAc in isohexane. Fractions containing product were combined and evaporated to afford the title compound (120 mg, 67%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.29 (3H, d), 1.61-1.65 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.27-3.29 (1H, m), 3.53 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.57-4.65 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.44-7.47 (1H, m), 20 7.79 (1H, t), 8.03-8.05 (1H, m), 8.27 (1H, d), 11.86 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺ 438.17.

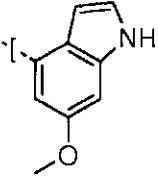
The following compounds were prepared in a similar way to the method described for Example 3.04, using (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine and the appropriate substituted 4-bromoindole.

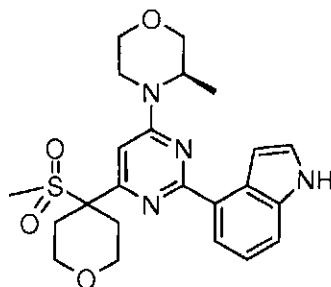
-75-



Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
3.05		6-chloro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.29 (3H, d), 1.60-1.64 (2H, m), 1.71-1.75 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.27-3.30 (1H, m), 3.53 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 4.01 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.55-4.64 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.32 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 11.40 (1H, s)	447.13
3.06		6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.28 (3H, d), 1.60-1.65 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 3.24-3.29 (4H, m), 3.53 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 4.01 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.55-4.65 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.83 (1H, dd), 11.32 (1H, s)	431.12

-76-

Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
3.07		6-methoxy-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.28 (3H, d), 1.60-1.63 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 3.23-3.29 (4H, m), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.83 (3H, s), 4.02 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.57-4.64 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.70 (1H, d), 11.04 (1H, s)	443.14

Example 3.08**4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

5

Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (5.00 mg, 7.13 μ mol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (268mg, 0.71 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.428 mL, 0.86 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (126 mg, 0.78 mmol) in DME:water 4:1 (10 mL) at 22°C and sealed into a microwave tube. The mixture was heated to 110 °C for 1 hour in a microwave reactor and then cooled to RT. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH and fractions containing product were combined and evaporated. The residue was dissolved in DMF (2 mL) and then purified by preparative HPLC using decreasingly polar

10

-77-

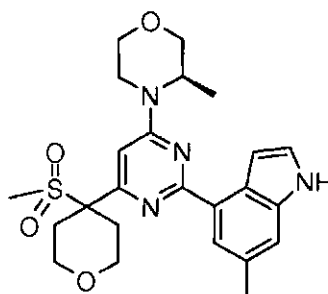
mixtures of water (containing 1% ammonia) and 3:1 MeOH:MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (111 mg, 34%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40- 1.41 (3H, sm), 2.55 - 2.63 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.80 - 2.82 (2H, m), 3.38 - 3.53 (3H, m), 3.62 - 3.69 (1H, m), 3.78 - 3.89 (2H, m), 4.05 - 4.11 (3H, m), 4.23 (1H, d), 4.53 - 4.55 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.28 - 7.40 (3H, m), 7.53 - 7.56 (1H, m), 8.20 - 8.22 (1H, m), 8.56 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 457.14.

The (R)-4-(2-chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

A 50% aqueous NaOH solution (6.67 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (380 mg, 1.24 mmol), tetrabutylammonium bromide (40.1 mg, 0.12 mmol) and 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (721 mg, 3.11 mmol) in DCM (20 mL) at 22°C. The resulting mixture was stirred at 20 °C for 6 hours and then DCM (50 mL) was added. The solution was dried over sodium sulfate, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH. Fractions containing product were combined and evaporated to afford (R)-4-(2-chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (268 mg, 57%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 376.10.

Example 3.09

6-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole



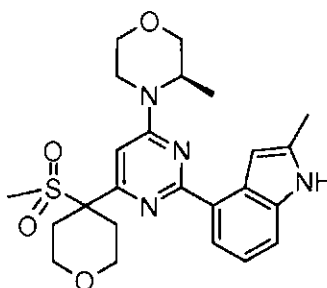
Tris(Dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (7.32 mg, 8.00 μmol) and tricyclohexylphosphine (11.96 mg, 0.04 mmol) were added to 4-bromo-6-methyl-1H-indole (112mg, 0.53 mmol), potassium acetate (78 mg, 0.80 mmol) and bis(pinacolato)diboron (149 mg, 0.59 mmol) in

-78-

dioxane (8 mL) under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 90 °C for 6 hours. (R)-4-(2-Chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (200 mg, 0.53 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (30.8 mg, 0.03 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (1.066 mL, 2.13 mmol) were added and the resulting suspension was stirred at 90 °C for 18 hours. The reaction mixture was filtered through a whatman 0.45um PTFE filter and a pl thiol mp spe cartridge. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (65 mg, 26%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.27 (3H, d), 2.22 - 2.29 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.26 - 3.28 (3H, m), 3.30 (1H, s), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.69 - 3.72 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.93 - 3.99 (2H, m), 4.01 - 4.05 (1H, m), 4.31 (1H, d), 4.62 - 4.64 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.18 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.91 - 7.91 (1H, m), 11.12 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 471.20.

Example 3.10

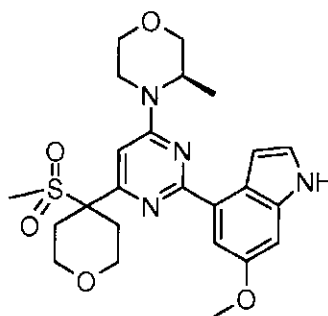
2-Methyl-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole



1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium dichloride (11.78 mg, 0.01 mmol) was added to a degassed solution of 2-methyl-1H-indol-4-yl trifluoromethanesulfonate (80 mg, 0.29 mmol), bis(pinacolato)diboron (76 mg, 0.30 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (8.03 mg, 0.01 mmol) and potassium acetate (84 mg, 0.86 mmol) in dioxane (5 mL) under nitrogen and the resulting mixture was stirred at 90 °C for 5 hours. (R)-4-(2-Chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (108 mg, 0.29 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (16.55 mg, 0.01 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (1.000 mL, 2 mmol) were added and heating continued for 24 hours. The mixture was filtered and then evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents.

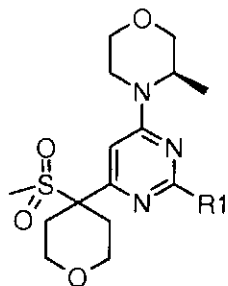
-79-

Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (40 mg, 30%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (3H, d), 2.52 (3H, s), 2.54 - 2.62 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.79 (2H, d), 3.38 - 3.52 (3H, m), 3.63 - 3.69 (1H, m), 3.78 - 3.88 (2H, m), 4.05 - 4.11 (3H, m), 4.20 - 4.26 (1H, m), 4.53 - 4.55 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.42 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.14 - 8.16 (1H, m); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 471.

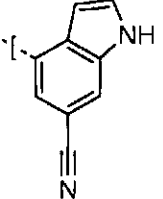
Example 3.11**6-Methoxy-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloro palladium(II) dichloromethane complex (40.6 mg, 0.06 mmol) was added to a degassed solution of 4-bromo-6-methoxy-1H-indole (84 mg, 0.37 mmol), potassium acetate (54.5 mg, 0.56 mmol) and bis(pinacolato)diboron (103 mg, 0.41 mmol) in dioxane (5 mL) under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 90 °C for 3 hours. (R)-4-(2-Chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (139 mg, 0.37 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (21.38 mg, 0.02 mmol) and sodium carbonate (2M aqueous solution) (0.740 mL, 1.48 mmol) were added and the resulting suspension was stirred at 90 °C for 18 hours. The reaction mixture was filtered through a whatman 0.45um PTFE filter and a pl thiol mp spe cartridge. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (26 mg, 14%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (3H, d), 2.54 - 2.62 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.79 (2H, d), 3.37 - 3.52 (3H, m), 3.62 - 3.68 (1H, m), 3.78 - 3.88 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.04 - 4.11 (3H, m), 4.22 (1H, d), 4.51 - 4.55 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.05 - 7.06 (1H, m), 7.23 - 7.24 (1H, m), 7.28 - 7.30 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.23 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 487.20.

The following compounds were prepared in a similar way to the method described for Example 3.11, using (R)-4-(2-chloro-6-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine and the appropriate substituted 4-bromoindole.

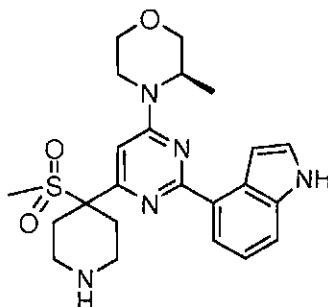


Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
3.12		6-chloro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.41 (3H, d), 2.54 - 2.60 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.77 (2H, d), 3.36 - 3.50 (3H, m), 3.61 (1H, t), 3.75 - 3.89 (2H, m), 3.99 - 4.10 (3H, m), 4.22 (1H, d), 4.49 - 4.53 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.34 - 7.36 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, s)	491.15
3.13		6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole	1.40 (3H, s), 2.55 - 2.64 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.78 (2H, d), 3.38 - 3.51 (3H, m), 3.62 - 3.69 (1H, m), 3.78 - 3.82 (1H, m), 3.88 (1H, d), 4.05 - 4.12 (3H, m), 4.21 (1H, d), 4.50 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.22 - 7.25 (1H, m), 7.32 - 7.37 (2H, m), 7.95 - 7.99 (1H, m), 8.32 (1H, s)	475.19

Ex. No.	R1	Name	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
3.14		4-{4-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol-6-carbonitrile	1.41 (3H, d), 2.57 - 2.64 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.74 - 2.79 (2H, m), 3.39 - 3.50 (3H, m), 3.63 - 3.71 (1H, m), 3.79 - 3.82 (1H, m), 3.89 (1H, d), 4.07 - 4.14 (3H, m), 4.21 (1H, d), 4.50 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.45 - 7.50 (1H, m), 7.52 - 7.59 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.78 (1H, s)	482.19

Example 3.15

4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole



5 1H-Indol-4-ylboronic acid (55.9 mg, 0.35 mmol), (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(methylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (150 mg, 0.32 mmol), 2M aqueous sodium carbonate (125 μ l, 0.25 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (2.217 mg, 3.16 μ mol) were suspended in

10 DME:water 4:1 (3 mL) and sealed into a microwave tube. The mixture was heated to 110 °C for 1 hour in a microwave reactor and then cooled to RT. The mixture was applied to a SCX2 column and eluted first with MeOH (2 x 25 mL) followed by 10% 7N ammonia in MeOH/90% MeOH (2 x 25 mL). Fractions containing product were combined and evaporated. The residue was dissolved in MeOH (5 mL) and 4N HCl in dioxane (1.5 mL) added. The mixture was

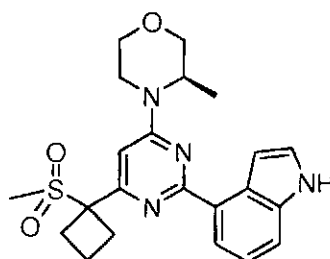
15 stirred at RT overnight. The mixture was evaporated and the residue dissolved in a mixture of

-82-

MeOH (3 mL) and DMF (0.8 mL) and the pH adjusted to ~pH 8 with 7N NH₃ in MeOH. The mixture was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (34 mg, 23%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.27 (3H, d), 2.04 - 2.12 (2H, m), 2.41 (1H, t), 2.82 (3H, s), 2.82 - 2.89 (2H, m), 2.94 - 3.04 (2H, m), 3.28 (1H, td), 3.55 (1H, td), 3.71 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 4.03 (1H, dd), 4.28 - 4.31 (1H, m), 4.57 - 4.67 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.28 - 7.31 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.11 (1H, d), 11.29 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 456.61.

Example 3.16

10 **4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclobutyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**



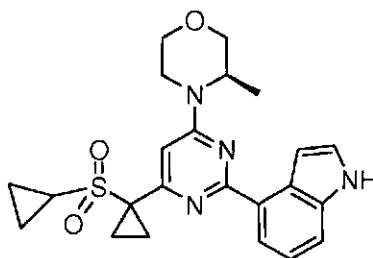
Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.812 mg, 1.16 μmol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclobutyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (40 mg, 0.12 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.069 mL, 0.14 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (20.48 mg, 0.13 mmol) in DME:water 4:1 (10 mL) at 22°C and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 110 °C for 1 hour in a microwave reactor and then cooled to RT. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired

20 compound were combined and evaporated to afford the title compound (25 mg, 51%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.39 (3H, d), 2.02 - 2.05 (1H, m), 2.30 - 2.33 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.91 - 2.97 (2H, m), 3.12 - 3.19 (2H, m), 3.36 - 3.43 (1H, m), 3.60 - 3.67 (1H, m), 3.76 - 3.85 (2H, m), 4.05 (1H, d), 4.21 (1H, d), 4.56 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.49 - 7.51 (1H, m), 7.50 - 7.54 (1H, m), 8.25 - 8.27 (1H, m), 8.29 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 427.19.

25 The (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclobutyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

-83-

1,3-Dibromopropane (0.267 mL, 2.62 mmol) was added dropwise over 10 minutes to (R)-4-(2-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (0.4 g, 1.31 mmol), tetrabutylammonium bromide (0.042 g, 0.13 mmol) and 50% aqueous NaOH (0.314 mL, 3.92 mmol) in toluene (43 mL). The reaction mixture was stirred at RT for 4 hours. The toluene was removed under reduced pressure and the residue dissolved in DCM and the solution washed with water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and then evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford (R)-4-(2-chloro-6-(1-(methylsulfonyl)cyclobutyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (0.066 g, 15%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 346.08.

Example 3.17**4-{4-[1-(Cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

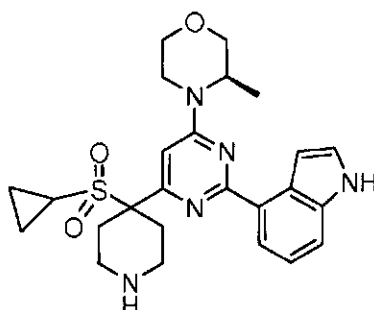
Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (4.96 mg, 7.07 μ mol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(1-(cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (253 mg, 0.71 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.424 mL, 0.85 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (137 mg, 0.85 mmol) in DME:water 4:1 (5 mL) at RT. The mixture was heated to 90 °C for 1 hour and then allowed to cool to RT. The mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and then washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was separated and then evaporated onto silica. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 0 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (118 mg, 38%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0.93 - 1.03 (4H, m), 1.28 (3H, d), 1.61 - 1.66

(2H, m), 1.68 - 1.72 (2H, m), 2.98 - 3.04 (1H, m), 3.23 - 3.32 (1H, m) partially obscured by water signal, 3.49 - 3.56 (1H, m), 3.66 - 3.69 (1H, m), 3.80 (1H, d), 3.99 - 4.03 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.58 (1H, d), 6.92 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.45 (1H, t), 7.54 (1H, d), 8.07 - 8.10 (1H, m), 11.22 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 439.57.

5 The (R)-4-(2-chloro-6-(1-(cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

a) Sodium cyclopropanesulfinate (1.389 g, 10.84 mmol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(iodomethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (3 g, 8.48 mmol) in MeCN (85 mL) at RT. The resulting mixture was stirred under nitrogen at 80 °C for 18 hours. The
10 reaction mixture was evaporated and the residue dissolved in DCM (125 mL). The solution was washed sequentially with water (125 mL), 2M sodium bisulfite solution (125 mL) and saturated brine (125 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and then evaporated. The residue was triturated with diethyl Et₂O and the mixture filtered. The solid was washed with Et₂O (5 mL) and then air dried to afford (R)-4-(2-chloro-6-(cyclopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (2.350 g, 83%) which was
15 used in the next step without further purification; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 0.95 - 0.99 (2H, m), 1.02 - 1.08 (2H, m), 1.23 (3H, d), 2.78 - 2.84 (1H, m), 3.19 - 3.26 (1H, m), 3.43 - 3.49 (1H, m), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.74 (1H, d), 3.93 - 3.97 (2H, m), 4.31 (1H, br s), 4.49 (2H, s), 6.93 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332.42.

20 b) A 50% aqueous solution of NaOH (2 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(cyclopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (650 mg, 1.96 mmol), 1,2-dibromoethane (0.169 mL, 1.96 mmol) and tetrabutylammonium bromide (63.1 mg, 0.20 mmol) in toluene (6 mL). The resulting slurry was stirred at 60 °C for 1 hour. EtOAc (100 mL) was added and the mixture washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The mixture was
25 dried over $MgSO_4$ and evaporated onto silica. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 30 to 60% EtOAc in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford (R)-4-(2-chloro-6-(1-(cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (545 mg, 78%); ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0.89 - 0.92 (2H, m), 1.00 - 1.05 (2H, m), 1.21 (3H, d), 1.50 - 1.53 (2H, m), 1.61 - 1.64 (2H, m), 2.90 - 2.96 (1H, m), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.56 - 3.60 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.92 - 3.95 (1H, m), 4.03 (1H, br s), 4.39 (1H, br s), 6.99 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 358.43.

Example 3.18**4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

5 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (3.64 mg, 5.19 μ mol) was added in one portion to (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (260 mg, 0.52 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.311 mL, 0.62 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (100 mg, 0.62 mmol) in DME:water 4:1 (5 mL) at RT. The mixture was heated to 90 °C for 1 hour and then loaded
10 onto an SCX column. The column was eluted first with MeOH and then with 7N NH₃/MeOH. Fractions containing the desired product were combined and evaporated. The residue was dissolved in DCM (50 mL), washed with water (50 mL) and the organic layer concentrated under reduced pressure. The residue was treated with 10% TFA in DCM (5 mL) and stirred at RT for 1 hour. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX
15 column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH and then evaporated onto silica. The residue was purified by chromatography on silica with an elution gradient of 0 to 5% 7M NH₃/MeOH in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford the title compound (157 mg, 63%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 0.74 - 0.77 (2H, m), 0.85 (2H, d), 1.27 (3H, d), 2.09 - 2.14 (2H, m), 2.42 - 2.52 (2H, m), 2.95 - 2.99 (4H, m), 3.24 -
20 3.27 (1H, m), 3.54 - 3.58 (1H, m), 3.69 - 3.72 (1H, m), 3.81 (1H, d), 4.01 - 4.04 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.54 (1H, d), 8.13 (1H, d), 11.24 (1H, s); *m/z*: (ESI⁺) MH⁺, 482.58.

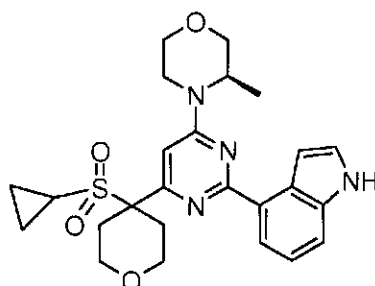
The (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate, used as starting material, was prepared as
25 follows:

a) A solution of (R)-4-(2-chloro-6-(cyclopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (865 mg, 2.61 mmol) in NMP (10 mL) was treated with sodium hydride,

-86-

60% dispersion in mineral oil (344 mg, 8.60 mmol). The mixture was stirred at RT for 10 minutes before being treated with tetrabutylammonium bromide (1261 mg, 3.91 mmol) and N-benzyl-2-chloro-N-(2-chloroethyl)ethanamine hydrochloride (770 mg, 2.87 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 minutes at RT and then heated to 50°C for 1 hour and then at 80°C for 1 hour; the mixture was then allowed to stand at RT overnight. The mixture was quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution and then extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic solution was washed three times with water (100 mL), saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and then concentrated onto silica. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 10 to 70% EtOAc in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford (R)-4-(6-(1-benzyl-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (976 mg, 76 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0.70 - 0.77 (2H, m), 0.90 - 0.96 (2H, m), 1.18 - 1.21 (3H, m), 1.78 - 1.88 (2H, m), 2.09 - 2.16 (2H, m), 2.55 (1H, m, partially obscured by DMSO peak), 2.78 - 2.84 (4H, m), 3.17 - 3.23 (1H, m), 3.36 (2H, s), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.92 - 3.96 (1H, m), 4.07 - 4.13 (1H, m), 4.43 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.23 - 7.34 (5H, m); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 491.51.

b) 1-Chloroethyl chloroformate (0.426 mL, 3.95 mmol) was added to a solution of (R)-4-(6-(1-benzyl-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (970 mg, 1.98 mmol) in DCM (10 mL). The solution was heated at reflux for 3 hours and then allowed to cool to RT. The mixture was diluted with MeOH (12 mL) and allowed to stand overnight. The mixture was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (948 mg, 4.35 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.684 mL, 3.95 mmol) and the solution stirred at RT for 3 hours. The solution was partitioned between DCM and water, the organic phase separated and then dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure onto silica. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 10 to 30% EtOAc in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(cyclopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (629 mg, 64%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0.72 - 0.79 (2H, m), 0.91 - 0.96 (2H, m), 1.21 (3H, d), 1.40 (9H, s), 1.92 - 2.00 (2H, m), 2.53 - 2.61 (1H, m), 2.84 (2H, m), 3.17 - 3.23 (1H, m), 3.42 - 3.49 (1H, m), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.93 - 3.97 (3H, m), 4.11 (1H, br d), 4.48 (1H, br s), 6.97 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 501.50.

Example 3.19**4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole**

- 5 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (4.03 mg, 5.75 μ mol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (0.231 g, 0.57 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.345 mL, 0.69 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (0.111 g, 0.69 mmol) in DME:water 4:1 (5 mL) at RT. The mixture was heated to 90 °C for 30 minutes and then allowed to cool to RT. The
- 10 mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and washed sequentially with water (50 mL) and a saturated brine solution (50 mL). The organic layer was evaporated onto silica and the residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were combined and evaporated. The residue was purified by
- 15 preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (0.108 g, 39%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0.77 - 0.83 (2H, m), 0.84 - 0.88 (2H, m), 1.27 (3H, d), 2.25 - 2.33 (2H, m), 2.94 - 2.99 (2H, m), 3.24 - 3.27 (2H, m) partially obscured by water, 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.69 - 3.72 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.94 (2H, t), 4.00 - 4.04 (1H, m), 4.28 (1H, d), 4.63 (1H, d), 6.94 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.45
- 20 (1H, t), 7.54 (1H, d), 8.11 - 8.13 (1H, m), 11.23 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 483.57.

The (R)-4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

- A 50% aqueous NaOH solution (2 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(cyclopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, tetrabutylammonium
- 25 bromide (63.1 mg, 0.20 mmol) and 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (0.244 mL, 1.96 mmol) in toluene (6 mL) at RT. The resulting mixture was stirred under nitrogen at 60 °C for 3 hours. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL) and washed sequentially with water (75 mL)

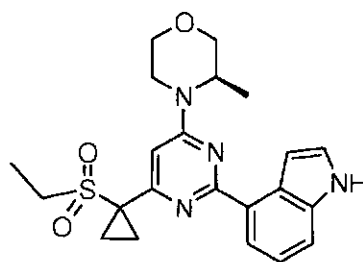
-88-

and saturated brine (75 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was triturated with MeOH and the formed solid collected by filtration, washed with MeOH (10 mL) and then air dried to afford (R)-4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (296 mg, 37.6 %) which was used in the next step without further purification; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0.71 - 0.80 (2H, m), 0.93 - 0.98 (2H, m), 1.20 (3H, d), 2.12 - 2.20 (2H, m), 2.50 - 2.58 (1H, m) partially obscured by DMSO peak, 2.71 - 2.76 (3H, m), 3.15 - 3.23 (2H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.86 - 3.91 (2H, m), 3.92 - 3.96 (1H, m), 4.12 (1H, br s), 4.46 (1H, br s), 7.00 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 402.45.

The mother liquors were evaporated onto silica and the residue purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 20 to 60% EtOAc in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford a second sample of (R)-4-(2-chloro-6-(4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (275 mg, 35%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.71 - 0.79 (2H, m), 0.90 - 0.99 (2H, m), 1.20 (3H, d), 2.12 - 2.20 (2H, m), 2.50 - 2.57 (1H, m, partially obscured by DMSO), 2.69 - 2.76 (2H, m), 3.15 - 3.23 (3H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.86 - 3.91 (2H, m), 3.92 - 3.96 (1H, m), 4.11 (1H, q), 4.46 (1H, s), 7.00 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 402.42.

Example 3.20

4-{4-[1-(Ethylsulfonyl)cyclopropyl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole



Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (5.07 mg, 7.23 μmol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (250 mg, 0.72 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.434 mL, 0.87 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (128 mg, 0.80 mmol) in DME:water 4:1 (10 mL) at 22°C and sealed into a microwave tube. The mixture was heated to 110 °C for 1.5 hours in a microwave reactor and then allowed to cool to RT. Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (5.07 mg, 7.23

μmol) was added and the mixture heated to 110 °C in a microwave reactor for a further 30 minutes. The mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH. Fractions containing product were combined and evaporated onto silica. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were combined and evaporated to afford the title compound (170 mg, 55%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.27 - 1.32 (6H, m), 1.60 - 1.64 (2H, m), 1.67 - 1.71 (2H, m), 3.23 - 3.33 (1H, m, partially obscured by water), 3.44 (2H, q), 3.49 - 3.56 (1H, m), 3.65 - 3.69 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.99 - 4.03 (1H, m), 4.21 (1H, d), 4.60 (1H, d), 6.85 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.04 - 8.06 (1H, m), 11.25 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 427.52.

The (R)-4-(2-chloro-6-(1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

- a) Sodium ethanesulfinate (0.854 g, 7.35 mmol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(iodomethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (2 g, 5.66 mmol) in MeCN (56.6 mL) at RT. The resulting mixture was stirred under nitrogen at 80 °C for 18 hours. The mixture was evaporated and the residue dissolved in DCM (250 mL) and washed sequentially with water (250 mL), 2M sodium bisulfite solution (250 mL), and saturated brine (250 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and then evaporated. The residue was triturated with Et₂O to afford a precipitate. The precipitate was collected by filtration, washed with Et₂O (5 mL) and then air dried to afford (R)-4-(2-chloro-6-(ethylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (1.520 g, 84%) which was used in the next step without further purification; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d), 1.44 (3H, t), 3.14 (2H, q), 3.27 - 3.34 (1H, m), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.67 - 3.70 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.95 - 4.11 (1H, m), 3.99 - 4.03 (1H, m), 4.15 (2H, s), 4.31 (1H, br s), 6.53 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 320.41.
- b) A 50% aqueous solution of NaOH (2 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(ethylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (645 mg, 2.02 mmol), 1,2-dibromoethane (0.174 mL, 2.02 mmol) and tetrabutylammonium bromide (65.0 mg, 0.20 mmol) in toluene (6 mL). The resulting slurry was stirred at 60 °C for 3 hours. EtOAc (200 mL) as added and the mixture washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic solution was dried over MgSO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was triturated with MeOH and then dried under vacuum to afford (R)-4-(2-chloro-6-(1-

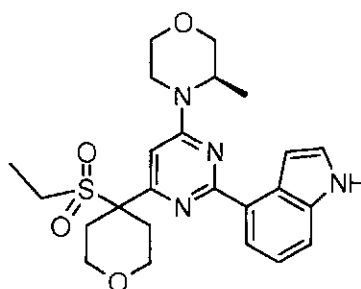
-90-

(ethylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (395 mg, 57%) which was used in the next step without further purification; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 1.38 (3H, t), 1.48 (2H, m), 1.78 - 1.81 (2H, m), 3.16 (2H, q), 3.26 - 3.33 (1H, m), 3.50 - 3.57 (1H, m), 3.66 - 3.70 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.33 (1H, s), 6.86 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 346.44.

The mother liquors were evaporated and the residue triturated with MeOH to afford a second crop of solid which was dried under vacuum to afford (R)-4-(2-chloro-6-(1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (140 mg, 20%) which was used in the next step without further purification; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 1.38 (3H, t), 1.48 (2H, m), 1.78 - 1.81 (2H, m), 3.16 (2H, q), 3.26 - 3.33 (1H, m), 3.50 - 3.57 (1H, m), 3.66 - 3.70 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.33 (1H, s), 6.86 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 346.44.

Example 3.21

4-[4-[4-(Ethylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl]-1H-indole



Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (4.86 mg, 6.92 μmol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(4-(ethylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (270 mg, 0.69 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.415 mL, 0.83 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (134 mg, 0.83 mmol) in DME:water 4:1 (10 mL) at RT. The mixture was heated to 110 °C for 1 hour. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH and fractions containing product were combined and evaporated onto silica. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were combined and evaporated to afford the title compound (190 mg, 58%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.08 (3H, t), 1.28 (3H, d), 2.25 - 2.32 (2H, m), 2.88 - 2.93 (2H, m), 3.00 (2H, q), 3.24 - 3.32 (3H, m, partially obscured by water

-91-

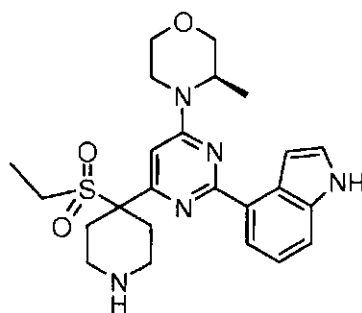
peak), 3.53 - 3.59 (1H, m), 3.69 - 3.73 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.93 - 3.99 (2H, m), 4.01 - 4.05 (1H, m), 4.30 (1H, d), 4.63 (1H, d), 6.93 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.47 (1H, t), 7.56 (1H, d), 8.10 - 8.13 (1H, m), 11.27 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 471.55.

The (R)-4-(2-chloro-6-(4-(ethylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

A 50% aqueous solution of NaOH (2 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(ethylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (650 mg, 2.03 mmol), tetrabutylammonium bromide (65.5 mg, 0.20 mmol) and 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (471 mg, 2.03 mmol) in toluene (6 mL) at RT. The resulting mixture was stirred under nitrogen at 60 °C for 2 hours. The mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (75 mL), 1M sodium bisulfite solution (75 mL), and saturated brine (75 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and then evaporated. The residue was triturated with MeOH and the formed solid was collected by filtration, washed with MeOH (10 mL) and then air dried to afford (R)-4-(2-chloro-6-(4-(ethylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (516 mg, 65%) which was used without further purification; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.29 (3H, t), 1.32 (2H, s), 1.34 (2H, s), 2.46 - 2.58 (4H, m), 2.86 (2H, q), 3.27 - 3.38 (3H, m), 3.53 - 3.59 (1H, m), 3.69 - 3.72 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.04 (4H, m), 4.31 (2H, s), 6.64 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 390.45.

Example 3.22

4-{4-[4-(Ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole



Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (3.73 mg, 5.32 μ mol) was added in one portion to (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(ethylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (260 mg, 0.53 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.319 mL, 0.64 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (103 mg, 0.64 mmol) in DME:water 4:1 (5 mL) at RT. The mixture was heated to 90 °C for 1 hour. The reaction

mixture was loaded onto an SCX column, and eluted first with MeOH and then with 7N NH₃/MeOH. Fractions containing product were combined and evaporated. The residue was dissolved in DCM (50 mL), washed with water (50 mL) and the organic layer concentrated under reduced pressure. The residue was treated with 10% TFA in DCM (5 mL) and stirred at
5 RT for 1 hour. The mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH and fractions containing product were combined and evaporated onto silica. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0 to 5% 7M NH₃/MeOH in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford the title compound (154 mg, 62%); ¹H NMR
10 (500 MHz, DMSO-*d*₆) 1.06 (3H, t), 1.27 (3H, d), 2.09 - 2.13 (2H, m), 2.40 - 2.46 (2H, m), 2.86 (2H, d), 2.94 - 3.02 (4H, m), 3.54 - 3.58 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.81 (1H, s), 4.03 (1H, d), 4.28 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.55 (1H, d), 8.11 (1H, d), 11.26 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 470.58.

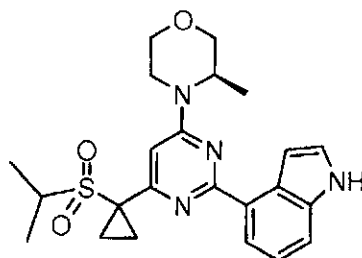
The (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(ethylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate, used as starting material, was prepared as follows:
a) A solution of (R)-4-(2-chloro-6-(ethylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (1 g, 3.13 mmol) in NMP (9.5 mL) was treated with sodium hydride, 60% dispersion in mineral oil (0.413 g, 10.32 mmol). The mixture was stirred at RT for 10 minutes before being treated with tetrabutylammonium bromide (1.512 g, 4.69 mmol) and N-benzyl-2-
20 chloro-N-(2-chloroethyl)ethanamine hydrochloride (0.924 g, 3.44 mmol). The mixture was stirred for 5 minutes and then heated to 50°C for 1 hour and then at 80°C for 1.5 hours. The mixture was allowed to cool to RT and then quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution. The mixture was extracted with EtOAc and the organic solution washed with water (x3) and saturated brine, dried over MgSO₄, filtered, and then concentrated under
25 reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 10 to 70% EtOAc in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford (R)-4-(6-(1-benzyl-4-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (1.280 g, 85%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.12 (3H, t), 1.21 (3H, d), 1.83 (2H, q), 2.10 - 2.17 (2H, m), 2.72 - 2.84 (4H, m), 2.98 (2H, q), 3.19 - 3.24 (1H, m), 3.37 (2H, s), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.64 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.92 - 3.96 (1H, m), 4.10 (1H, br d), 4.44 (1H, br s), 6.94
30 (1H, s), 7.22 - 7.33 (5H, m); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 479.52.

-93-

b) 1-Chloroethyl chloroformate (0.60 mL, 5.56 mmol) was added to a solution of (R)-4-(6-(1-benzyl-4-(ethylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (1.27 g, 2.65 mmol) in DCM (10 mL). The solution was heated at reflux for 3 hours and then allowed to cool to RT. The mixture diluted with MeOH (12 mL) and allowed to stand overnight. The mixture was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (1.273 g, 5.83 mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (0.917 mL, 5.30 mmol) and then stirred at RT for 2 hours. Further di-*tert*-butyl dicarbonate (0.13 g, 0.58 mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (0.10 mL, 0.50 mmol) were added and the solution stirred at RT for a further 2 hours. The solution was partitioned between DCM and water. The organic phase was separated, dried over MgSO₄ and then concentrated under reduced pressure onto silica. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 10 to 30% EtOAc in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(ethylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (1.140 g, 88%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.13 (3H, t), 1.22 (3H, d), 1.40 (9H, s), 1.92 - 1.99 (2H, m), 2.62 (2H, br s), 2.75 (2H, d), 3.00 (2H, q), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.93 - 3.97 (3H, m), 4.12 (1H, d), 4.46 (1H, s), 6.95 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 489.51.

Example 3.23

4-(4-{1-[(1-Methylethyl)sulfonyl]cyclopropyl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole



20 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (2.477 mg, 3.53 μ mol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(1-(isopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (127mg, 0.35 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.212 mL, 0.42 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (62.5 mg, 0.39 mmol) in DME:water 4:1 (10 mL) at 22°C and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 110 °C for 1 hour in a microwave reactor and then allowed to cool to RT. The mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH

and pure fractions were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (38.0 mg, 24%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.27 - 1.32 (9H, m), 1.60 - 1.67 (4H, m), 3.23 - 3.27 (1H, m), 3.49 - 3.56 (1H, m), 3.62 - 3.69 (2H, m), 3.80 (1H, d), 3.99 - 4.03 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.57 (1H, d), 6.87 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.33 (1H, t), 7.46 (1H, t), 7.54 (1H, d), 8.05 - 8.08 (1H, m), 11.24 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 441.18.

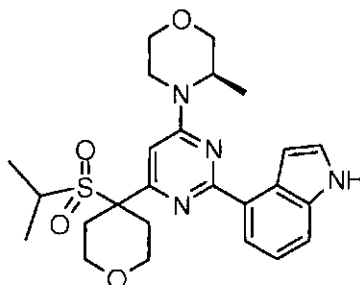
The (R)-4-(2-chloro-6-(1-(isopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:

- 10 a) Sodium propane-2-sulfinate (1.270 g, 9.76 mmol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(iodomethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (3.45 g, 9.76 mmol) in DMF (70 mL). The resulting mixture was stirred at 25 °C for 18 hours and then diluted with DCM. The mixture was washed with water (2 x 300 mL), aqueous sodium thiosulphate (200mL), brine (200mL), dried over MgSO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was triturated with
- 15 MeOH to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to afford (R)-4-(2-chloro-6-(isopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (2.400 g, 74%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 334.11.
- b) A 50% aqueous solution of NaOH (14 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(isopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (550mg, 1.65 mmol), 1,2-
- 20 dibromoethane (0.142 mL, 1.65 mmol) and tetrabutylammonium bromide (53.1 mg, 0.16 mmol) in toluene (40 mL). The resulting slurry was stirred at 60 °C for 3 hours. EtOAc (150 mL) was added and the mixture was washed with water (100 mL), brine (100 mL), dried over MgSO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 10 to 90% EtOAc in isohexane. Pure fractions were combined and
- 25 evaporated to to afford (R)-4-(2-chloro-6-(1-(isopropylsulfonyl)cyclopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (425 mg, 72%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 360.09.

Example 3.24

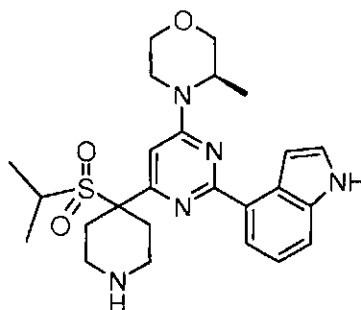
4-(4-{4-[(1-Methylethyl)sulfonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole

-95-



Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (3.70 mg, 5.27 μ mol) was added in one portion to (R)-4-(2-chloro-6-(4-(isopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (213 mg, 0.53 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.316 mL, 0.63 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (93 mg, 0.58 mmol) in DME:water 4:1 (10 mL) at 22°C and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 110 °C for 1 hour in a microwave reactor and then allowed to cool to RT. The mixture was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (131 mg, 51%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.03 - 1.07 (6H, m), 1.26 (3H, d), 2.26 - 2.34 (2H, m), 2.91 (2H, t), 3.23 - 3.41 (4H, m), 3.53 - 3.59 (1H, m), 3.69 - 3.73 (1H, m), 3.81 (1H, d), 3.91 - 3.97 (2H, m), 4.01 - 4.05 (1H, m), 4.29 (1H, d), 4.60 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.28 (1H, t), 7.47 (1H, t), 7.56 (1H, d), 8.11 - 8.14 (1H, m), 11.27 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 485.20.

The (R)-4-(2-chloro-6-(4-(isopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine, used as starting material, was prepared as follows:
A 50% aqueous solution of NaOH (2 mL) was added to (R)-4-(2-chloro-6-(isopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (550 mg, 1.65 mmol), tetrabutylammonium bromide (53.1 mg, 0.16 mmol) and 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (955 mg, 4.12 mmol) in toluene (6 mL) at 22°C. The resulting mixture was stirred at 20 °C overnight. DCM (50 mL) was added and the mixture dried over sodium sulfate, filtered and then evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0 to 40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were combined and evaporated to afford (R)-4-(2-chloro-6-(4-(isopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (450 mg, 68%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 404.16.

Example 3.25**4-(4-{4-[(1-Methylethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole**

5 Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (3.54 mg, 5.05 μ mol) was added in one portion to (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(isopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (254 mg, 0.50 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (0.303 mL, 0.61 mmol) and 1H-indol-4-ylboronic acid (98 mg, 0.61 mmol) in DME:water 4:1 (5 mL) at RT. The mixture was heated to 90 $^{\circ}$ C for 1 hour and then
10 evaporated. The residue was treated with 10% TFA in DCM (5 mL) and stirred at RT for 1 hour. The mixture was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3 /MeOH and fractions containing product were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions
15 containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (42.0 mg, 17%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.03 (6H, t), 1.26 (3H, d), 2.08 - 2.16 (2H, m), 2.46 - 2.50 (2H, m), 2.86 (2H, t), 2.96 (2H, t), 3.20 - 3.22 (1H, m), 3.39 - 3.41 (1H, m), 3.53 - 3.56 (1H, m), 3.69 - 3.73 (1H, m), 3.81 (1H, d), 4.01 - 4.04 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.58 (1H, d), 6.89 (1H, s), 7.21 (1H, t), 7.30 (1H, t), 7.47 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.12 - 8.14 (1H, m), 11.26
20 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 484.22.

The (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(isopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate, used as starting material, was prepared as follows:

a) A solution of (R)-4-(2-chloro-6-(isopropylsulfonylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (0.800 g, 2.40 mmol) in NMP (9.5 mL) was treated with sodium hydride,
25 60% dispersion in mineral oil (0.316 g, 7.91 mmol). The mixture was stirred at RT for 10 minutes before being treated with tetrabutylammonium bromide (1.159 g, 3.59 mmol) and N-benzyl-2-chloro-N-(2-chloroethyl)ethanamine hydrochloride (0.708 g, 2.64 mmol). The

-97-

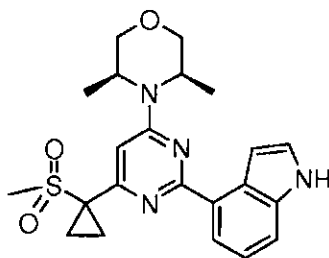
mixture was stirred for 5 minutes at RT and then heated to 50°C for 1 hour and then at 80°C for 1.5 hours. The mixture was allowed to cool to RT and then quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution. The mixture was extracted with EtOAc (100 mL) and the organic solution washed with water (3 x 60 mL), saturated brine, dried over MgSO₄,

5 filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 10 to 70% EtOAc in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford (R)-4-(6-(1-benzyl-4-(isopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (0.600 g, 51%); *m/z*: (ESI⁺) MH⁺, 493.

b) 1-Chloroethyl chloroformate (0.272 mL, 2.52 mmol) was added to a solution of (R)-4-(6-(1-benzyl-4-(isopropylsulfonyl)piperidin-4-yl)-2-chloropyrimidin-4-yl)-3-methylmorpholine (600 mg, 1.22 mmol) in DCM (10 mL). The solution was heated at reflux for 3 hours and then allowed to cool to RT. The mixture was diluted with MeOH (10 mL) and then allowed to stand overnight. The mixture was treated with di-tert-butyl dicarbonate (0.615 mL, 2.68 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.421 mL, 2.43 mmol) and this solution was stirred at RT for 1.5
15 hours. The solution was partitioned between DCM and water and the organic phase separated and then evaporated. The residue was purified by chromatography on silica using a gradient elution of 100% DCM to 30% EtOAc / DCM. Fractions containing the desired product were combined and evaporated to afford (R)-*tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(3-methylmorpholino)pyrimidin-4-yl)-4-(isopropylsulfonyl)piperidine-1-carboxylate (608 mg,
20 99%).

Example 4.01

4-{4-[(3S,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole (and can also be named as : 4-[4-[(3R,5S)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopropyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole)



25 (3S,5R)-3,5-dimethyl-4-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (176 mg, 0.49 mmol) was dissolved in a mixture of dioxane (5 mL) and DMA (1 mL) and the mixture was degassed by bubbling nitrogen through it for 5 minutes. 1H-indol-

-98-

4-ylboronic acid (174 mg, 1.08 mmol), (thiophene-2-carbonyloxy)copper (244 mg, 1.28 mmol) and tetrakis (triphenylphosphine)Pd(0) (45.5 mg, 0.04 mmol) were added and the resulting mixture was stirred under nitrogen at 80 °C for 16 hours. The mixture was allowed to cool to RT and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product
5 was eluted from the column using 7M NH₃/MeOH; product fractions were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were combined and evaporated to afford the title compound (23 mg, 11%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1.26 (6H, d), 1.53 (2H, dd), 1.63 (2H, dd), 3.17 (3H, s), 3.57 (2H, dd), 3.76 (2H, d), 4.37 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.32 - 7.39 (1H, m), 7.45 (1H, d), 7.98 (1H, dd), 11.14 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 427.60.

The (3S,5R)-3,5-dimethyl-4-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine, used as starting material, was prepared as follows:

- a) DBU (3.57 mL, 25.97 mmol) and 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-(trifluoromethylsulfonyl)methanesulfonamide (9.28 g, 25.97 mmol) were added to 6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol (5.07 g, 21.64 mmol) in DCM (80 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 72 hours. The mixture was washed with water (100 mL) and the organic phase separated and then purified by chromatography on silica eluting with DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford 6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl trifluoromethanesulfonate (1.98 g, 25%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 2.58 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.47 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 366.93.
- b) 6-(Methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl trifluoromethanesulfonate (1.9 g, 5.19 mmol), (3S,5R)-3,5-dimethylmorpholine hydrochloride (1.180 g, 7.78 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (3.61 mL, 20.74 mmol) were suspended in dioxane (20 mL) and sealed
25 into a microwave tube. The mixture was heated to 100 °C for 2 hours and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM and purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 20 to 40% EtOAc in isohexane. Fractions containing product were combined and evaporated to afford (3S,5R)-3,5-dimethyl-4-(6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (0.579 g, 34%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.26 (6H, d), 2.45 (3H, d), 3.11 (3H, s), 3.60 (2H, dd), 3.78 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.33 - 4.43 (2H, m), 6.58 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 332.14.

-99-

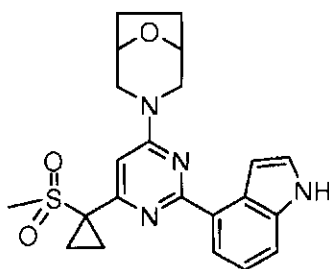
c) A 50% aqueous solution of NaOH (1.3 mL) was added to (3S,5R)-3,5-dimethyl-4-(6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (541 mg, 1.63 mmol), 1,2-dibromoethane (0.141 mL, 1.63 mmol) and tetrabutylammonium bromide (52.6 mg, 0.16 mmol) in toluene (4 mL). The resulting slurry was stirred at 40 °C for 2 hours and then heated
5 to 60°C for 1 hour. A further portion of 1,2-dibromoethane (0.070 mL) was added and the reaction mixture was heated at 60°C for 2 hours. A further portion of 1,2-dibromoethane (0.070 mL) was added and the reaction mixture was heated at 60°C for 2 hours. EtOAc (20 mL) was added and the mixture washed with water (20 mL) and brine (20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and then concentrated in vacuo. The residue was purified by
10 chromatography on silica eluting with a gradient of 10 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were combined and evaporated to afford (3S,5R)-3,5-dimethyl-4-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)morpholine (350 mg, 60%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 358.13.

The 6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-ol, used as starting material, can be
15 prepared as described in the literature (Pike, Kurt Gordon; Finlay, Maurice Raymond Verschoyle; Fillery, Shaun Michael; Dishington, Allan Paul. Preparation of morpholinopyrimidine derivatives for treatment of proliferative disease. PCT Int. Appl. (2007), WO2007080382).

The (3S,5R)-3,5-dimethylmorpholine, used as starting material, can be prepared as described in
20 the literature (Morris, Jeffrey James; Pike, Kurt Gordon. Pyrimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their preparation. PCT Int. Appl. (2009), WO2009007748)

Example 5.01

4-{4-[1-(Methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)pyrimidin-2-yl}-1H-indole
25



-100-

- 1H-Indol-4-ylboronic acid (149 mg, 0.93 mmol), 3-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane (150 mg, 0.42 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (39.0 mg, 0.03 mmol) and (thiophene-2-carbonyloxy)copper (209 mg, 1.10 mmol) were suspended in dioxane (5 mL) and the mixture
5 degassed with nitrogen. The mixture was heated to 80 °C for 18 hours (with vigorous stirring). The mixture was cooled and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 0.35M NH₃/MeOH; pure fractions were combined and evaporated. The residue was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH₃) and MeOH/MeCN (3/1) as eluents.
10 Fractions containing product were combined and evaporated to afford the title compound (65 mg, 36%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.60 - 1.63 (dd, 2H), 1.70 - 1.78 (m, 4H), 1.85 - 1.91 (m, 2H), 3.17 - 3.20 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 4.05 - 4.25 (m, 2H), 4.49 - 4.54 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 11.25 (s, 1H); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 425.11.
- 15 The 3-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane, used as starting material, was prepared as follows:
- a) 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane (627 mg, 5.54 mmol) was added to 4-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidine (700 mg, 2.77 mmol) and DIPEA (1.447 mL, 8.31 mmol) in DCM (10 mL). The resulting mixture was stirred at rt for 3 days. The
20 reaction mixture was washed sequentially with 1M HCl (2 x 10 mL), water (10 mL) and saturated brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and then evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM. Pure fractions were combined and evaporated to afford 3-(6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane (400
25 mg, 44%); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 330.06.
- b) Sodium hydroxide (50% aqueous solution) (1.781 mL, 66.78 mmol) was added to 3-(6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane (400 mg, 1.21 mmol), 1,2-dibromoethane (0.314 mL, 3.64 mmol) and tetrabutylammonium bromide (39.1 mg, 0.12 mmol) in toluene (20 mL). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 2
30 hours. Water (50 mL) was added and the mixture was extracted with toluene (20 mL x 2). The toluene layers were dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM. Pure fractions

-101-

were combined and evaporated to afford 3-(6-(1-(methylsulfonyl)cyclopropyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane (351 mg, 81%); m/z : (ESI+) MH^+ , 356.09.

The 4-chloro-6-(methylsulfonylmethyl)-2-(methylthio)pyrimidine, used as starting material,
5 can be prepared as described in the literature (Finlay, Maurice Raymond Verschoyle.
Morpholinopyrimidine derivatives, processes for preparing them, pharmaceutical compositions
containing them, and their use for treating proliferative disorders. PCT Int. Appl. (2008),
WO2008023180).

The 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane, used as starting material, may be prepared as described
10 in the literature (Feurer, Achim; Luithle, Joachim; Wirtz, Stephan-nicholas; Koenig, Gerhard;
Stasch, Johannes-peter; Stahl, Elke; Schreiber, Rudy; Wunder, Frank; Lang, Dieter.
Preparation of pyrazolopyridinylpyrimidines as inhibitors of cGMP degradation for the
treatment of central nervous system diseases. PCT Int. Appl. (2004), WO2004009589).

15

20

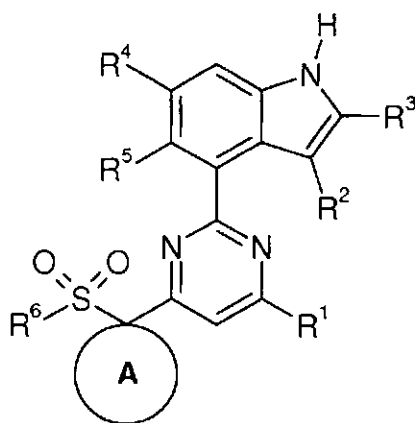
25

30

-102-

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

Ring A is a C₃₋₆cycloalkyl or a saturated 4-6 membered heterocyclic ring containing one heteroatom selected from O, N and S;

R¹ is selected from morpholin-4-yl, 3-methylmorpholin-4-yl, 3,5-dimethylmorpholin-4-yl and a 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl group;

R² and **R⁵** are hydrogen;

R³ is hydrogen or methyl;

R⁴ is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, cyano and methoxy; and

R⁶ is a group selected from methyl, ethyl, *i*-propyl and cyclopropyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein Ring A is a unsubstituted C₃₋₆cycloalkyl or a saturated 4-6 heterocyclic ring containing one heteroatom selected from O and N.

3. A compound according to Claim 1 or 2 wherein Ring A is a cyclopropyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring.

4. A compound according to any one of Claims 1 to 3 wherein either

-103-

R^3 is hydrogen; and R^4 is selected from hydrogen, methyl, fluoro, chloro, cyano and methoxy;

or

R^4 is hydrogen, and R^3 is hydrogen or methyl.

5

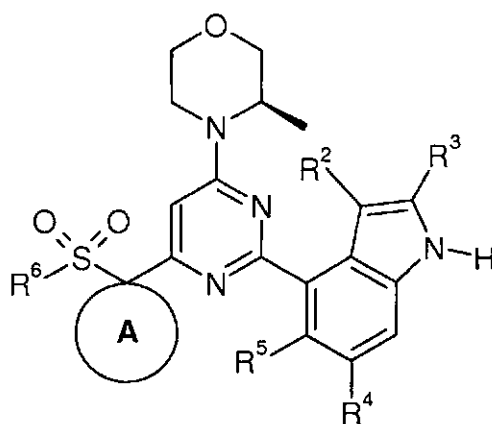
5. A compound according to any one of Claims 1 to 4 wherein R^3 is hydrogen and R^4 is hydrogen.

6. A compound according to any one of Claims 1 to 5 wherein R^1 is 3-methylmorpholin-
10 4-yl.

7. A compound according to any one of Claims 1 to 6 wherein R^6 is a group selected from methyl, ethyl, i-propyl and cyclopropyl.

15 8. A compound according to any one of Claims 1 to 7 wherein R^6 is methyl.

9. A compound according to any one of Claims 1 to 8 where the compound of formula (I) is a compound of formula (Ia),



(Ia)

20

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A compound according to Claim 9, or a pharmaceutically acceptable salt, thereof wherein:

25

Ring A is a cyclopropyl, tetrahydropyranyl or piperidinyl ring;

R^2 is hydrogen;

R^3 is hydrogen;

R^4 is hydrogen;

R^5 is hydrogen; and

5 R^6 is a methyl group.

11. A compound according to Claim 1 wherein the compound of formula (I) is selected from any one of

- 4-{4-[1-(Methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 10 6-Methyl-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 2-Methyl-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 6-Methoxy-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole-6-carbonitrile;
- 15 6-chloro-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 6-fluoro-4-{4-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(Methylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(Methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 20 4-{4-[1-(ethylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[1-[(1-methylethyl)sulfonyl]cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[1-(cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 25 4-{4-[4-(cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-morpholin-4-ylpyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;
- 30 4-{4-[(3S)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopentyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

- 4-{4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 4-{4-[(3*S*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)-cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 5 4-{4-[(3*R*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 6-Methyl-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 2-Methyl-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 10 4-{4-[(3*R*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole-6-carbonitrile;
- 6-chloro-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 15 6-fluoro-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 6-methoxy-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 4-{4-[(3*R*)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 20 6-Methyl-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 2-Methyl-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 25 6-Methoxy-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 6-chloro-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 6-fluoro-4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole;
- 30 4-{4-[(3*R*)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-indole-6-carbonitrile;

-106-

4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[4-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

4-{4-[(3R)-3-Methylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclobutyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

5 4-{4-[1-(Cyclopropylsulfonyl)cyclopropyl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

4-{4-[4-(Cyclopropylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

4-{4-[1-(Ethylsulfonyl)cyclopropyl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

4-{4-[4-(Ethylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

15 4-{4-[4-(Ethylsulfonyl)piperidin-4-yl]-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

4-(4-{1-[(1-Methylethyl)sulfonyl]cyclopropyl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole;

4-(4-{4-[(1-Methylethyl)sulfonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole;

4-(4-{4-[(1-Methylethyl)sulfonyl]piperidin-4-yl}-6-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-2-yl)-1H-indole;

4-{4-[(3S,5R)-3,5-Dimethylmorpholin-4-yl]-6-[1-(methylsulfonyl)cyclopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indole;

25 4-[4-[(3R,5S)-3,5-dimethylmorpholin-4-yl]-6-(1-methylsulfonylcyclopropyl)pyrimidin-2-yl]-1H-indole); and

4-{4-[1-(Methylsulfonyl)cyclopropyl]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)pyrimidin-2-yl}-1H-indole, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 12. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one or more of claims 1 to 11 for use in the treatment of cancer.

-107-

13. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one or more of claims 1 to 11 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

5 14. A method for treating cancer which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 11.

15. The use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
10 according to any one of claims 1 to 11 in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of ATR kinase.

DERIVADOS DE PIRIMIDIN INDOL PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

La presente invención se refiere a compuestos de pirimidinil indol, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer y particularmente de una enfermedad mediada por inhibidores de la proteína quinasa relacionada con Ataxia-telangiectasia mutada y RAD-3, comúnmente denominada ATR.

La proteína quinasa ATR (también conocida como la Proteína Relacionada con FRAP 1; FRP1; MEC1; SCKL; SECKL1) es un miembro de la familia de proteínas quinasas similares a la PI3-Quinasa (PIKK) que participan en la reparación y el mantenimiento del genoma y su estabilidad (reseñado en Cimprich K. A. y Cortez D. 2008, Nature Rev. Mol. Cell Biol. 9:616-627). Estas proteínas coordinan respuestas al daño del ADN, el estrés y la perturbación del ciclo celular. En efecto, la ATM y la ATR, dos integrantes de la familia de proteínas, comparten varios sustratos corriente abajo que son en sí mismos componentes reconocidos del ciclo celular y de la maquinaria de reparación de ADN, por ejemplo Chk1, BRCA1, p53 (Laquin N. D. et al, 1999, Oncogene; Tibbets RS et al, 2000, Genes & Dev.). Si bien los sustratos de ATM y ATR son en cierta medida compartidos, el disparador para activar la cascada de señalización no es compartido y la ATR responde principalmente a horquillas de replicación estancadas (Nyberg K. A. et al., 2002, Ann. Rev. Genet. 36:617-656; Shechter D. et al. 2004, DNA Repair 3:901-908) y a lesiones voluminosas por daño en el ADN tales como las que se forman por la radiación ultravioleta (UV) (Wright J. A. et al, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 23:7445-7450) o el agente mimético de UV, 4-nitroquinolina-1-óxido, 4NQO (Ikenaga M. et al. 1975, Basic Life Sci. 5b, 763-771).

Las mutaciones del gen de la ATR son raras y la viabilidad solo puede resultar en condiciones heterocigotas o

hipomórficas. El único nexo claro entre mutaciones del gen de la ATR y enfermedad existe en unos pocos pacientes con el síndrome de Seckel síndrome, que se caracteriza por un retardo del crecimiento y microcefalia (O'Driscoll M .et al, 2003 Nature Genet. Vol3, 497-501). Los trastornos de la vía de ATR conducen a una inestabilidad genómica, mientras que la ATR es activada por la mayoría de las quimioterapias contra el cáncer (Wilsker D. et al, 2007, Mol. Cancer Ther. 6(4) 1406-1413). Mas aun, la repetición del gen de la ATR se ha descrito como un factor de riesgo en rhabdomiosarcomas (Smith L. et al, 1998, Nature Genetics 19, 39-46).

La ATR es esencial para la viabilidad de las células replicativas y se activa durante la fase S para regular el disparo de los orígenes de la replicación y para reparar las horquillas de replicación dañadas (Shechter D et al, 2004, Nature cell Biology Vol 6 (7) 648-655). El daño a las horquillas de replicación puede producirse debido a la exposición de las células a agentes citotóxicos relevantes tales como hidroxiurea (HU) y platinos (O'Connell y Cimprich 2005; 118, 1-6).

Por el contrario, la sensibilización a los agentes quimioterapéuticos puede lograrse mediante la modulación de la actividad de la ATR. Se ha propuesto entonces que la inhibición de la ATR puede constituir un abordaje eficaz para una futura terapia contra el cáncer (Collins I. y Garret M. D., 2005, Curr. Opin. Pharmacol., 5:366-373; Kaelin W. G. 2005, Nature Rev. Cancer, 5:689-698). Actualmente no existen precedentes clínicos de agentes que apuntan a la ATR, si bien actualmente algunos agentes que apuntan al eje de señalización corriente abajo, es decir, Chk1 están siendo actualmente objeto de evaluación clínica (reseñado en Janetka J. W. et al. Curr Opin Drug Discov Devel, 2007, 10:473-486). Sin embargo, el daño en el ADN inducido por la exposición de células tumorales a

agentes quimioterapéuticos citotóxicos tales como hidroxiurea y productos de platino origina horquillas de replicación dañadas, un disparador para la activación de ATR y su señalización a distintos procesos celulares críticos.

5 Se ha evaluado biológicamente la capacidad de los inhibidores de ATR de sensibilizarse a una amplia gama de quimioterapias. La sensibilización de células tumorales a agentes quimioterapéuticos en ensayos de crecimiento celular ha sido advertida y utilizada para evaluar cuán bien los

10 inhibidores de ATR débiles (tales como cafeína) sensibilizarán líneas de células tumorales a agentes citotóxicos. (Wilsker D. et al, 2007, Mol Cancer Ther. 6 (4)1406-1413; Sarkaria J. N. et al, 1999, Cáncer Res. 59, 4375-4382). Mas aun, una reducción de la actividad de ATR mediante el ARNsi o knock-in de ATR

15 utilizando una forma negativa dominante de ATR en células de cáncer ha resultado en la sensibilización de células tumorales a los efectos de distintos agentes terapéuticos o experimentales tales como antimetabolitos (5-FU, Gemcitabina, Hidroxiurea, Metotrexato, Tomudex), agentes alquilantes

20 (Cisplatina, Mitomicina C, Ciclofosfamida, MMS) o inductores de rompimiento de doble hebra (Doxorubicina, Radiación ionizante) (Cortez D. et al. 2001, Science, 294:1713-1716; Collis S.J. et al, 2003, Cáncer Res. 63:1550-1554; Cliby W.A. et al, 1998, EMBO J. 2:159-169).

25 Un ensayo fenotípico adicional que se ha descrito para definir la actividad de compuestos inhibitorios de ATR específicos es el perfil del ciclo celular (P. J. Hurley, D. Wilsker y F. Bunz, Oncogene, 2007, 26, 2535-2542). Se ha demostrado que células con deficiencia de ATR presentan una

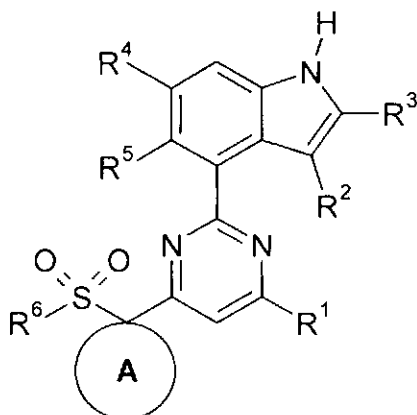
30 regulación del ciclo celular defectuosa y perfiles característicos distintivos, particularmente luego de un ataque celular citotóxico. Más aun, se ha propuesto la presencia de respuestas diferenciales entre tejidos tumorales y normales en

respuesta a la modulación del eje de ATR y esto proporciona un potencial adicional para la intervención terapéutica por parte de moléculas inhibidoras de ATR (Rodriguez-Bravo V. et al, Cancer Res., 2007, 67, 11648-11656).

5 Otra utilidad interesante de los fenotipos específicos para ATR está alineada con el concepto de letalidad sintética y la observación de que las células tumorales con deficiencia en controles de puntos de control G1, en particular deficiencia de p53, son susceptibles a la inhibición de la actividad de ATR,
10 lo que resulta en una condensación prematura de cromatina (PCC) y la muerte celular (Ngheim et al, PNAS, 98, 9092-9097). En esta situación, la replicación de ADN en la fase S se lleva a cabo pero no se completa antes del inicio de la fase M debido a una falla de los puntos de control correspondientes, lo que
15 resulta en la muerte celular debido a una falta de señalización de ATR. El punto de control G2/M constituye un control regulador clave en el que participa la ATR (Brown E. J. y Baltimore D., 2003, Genes Dev. 17, 615-628) y es la puesta en riesgo de este punto de control y la prevención de la
20 señalización de ATR a sus socios corriente abajo, lo que resulta en PCC. Como consecuencia, el genoma de las células hija corre peligro y se pierde la viabilidad de las células (Ngheim et al, PNAS, 98, 9092-9097).

En resumen, los inhibidores de ATR presentan el potencial
25 de sensibilizar células tumorales a la radiación ionizante o a los agentes quimioterapéuticos que inducen daño del ADN, presentan el potencial de inducir la muerte selectiva de células tumorales así como también de inducir una letalidad sintética en subconjuntos de células tumorales con defectos en
30 la respuesta al daño de ADN.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

el **Anillo A** es un cicloalquiloC₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que se selecciona de O, N y S;

R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo;

R² y R⁵ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, ciano y metoxi; y

R⁶ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-propilo y ciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Los solvatos y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Por ejemplo, un solvato adecuado de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato o un tri-hidrato o una

cantidad alternativa de los mismos. En otro aspecto de la presente invención, se incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) según se describen en la presente, así como sales de los mismos. Las sales para su uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido de compuestos de fórmula (I) según se describen en la presente que son lo suficientemente básicas para formar dichas sales. Dichas sales de adición de ácido incluyen, a modo no taxativo, sales de furmarato, metanosulfonato, clorhidrato, bromhidrato, citrato y maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. Además, cuando los compuestos de fórmula (I) son lo suficientemente ácidos, las sales son sales básicas y ejemplos de las mismas incluyen, a modo no taxativo, una sal de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio, o una sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina, o aminoácidos tales como lisina.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden proporcionarse como ésteres hidrolizables *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano

o animal para producir el ácido o alcohol base. Dichos ésteres pueden identificarse mediante la administración, por ejemplo, por vía intravenosa a un animal de prueba, del compuesto en estudio y posteriormente del examen del fluido corporal del animal de prueba.

Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi se incluyen ésteres de alcoxiC₁₋₆metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoilC₁₋₆oximetilo, por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ftalidilo, ésteres de cicloalcoxiC₃₋₈carboniloxiC₁₋₆alquilo, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y ésteres de alcoxiC₁₋₆carboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo; y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables para hidroxí se incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se desintegran para proporcionar el o los grupos hidroxí base. Ejemplos de ésteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* incluyen alcanoilC₁₋₁₀, por ejemplo formilo, acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo sustituido y fenilacetilo; alcoxiC₁₋₁₀carbonilo (para proporcionar ésteres de alquil carbonato), por ejemplo etoxicarbonilo; di-alquilC₁₋₄carbamoilo y N-(di-alquilC₁₋₄aminoetil)-N-alquilC₁₋₄carbamoilo (para proporcionar carbamatos); di-alquilC₁₋₄aminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes del anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquilC₁₋₄aminometilo y di-(alquilC₁₋₄)aminometilo, y morfolino o piperazino unidos desde un átomo de

nitrógeno del anillo a través de un grupo de enlace metileno a la posición 3 o 4 del anillo de benzoilo. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* incluyen, por ejemplo, $R^A C(O)OalkylC_{1-6}-CO-$, en donde R^A es, por ejemplo, benciloxi- $alkylC_{1-4}$, o fenilo. Sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en dichos ésteres incluyen, por ejemplo, 4-piperazino C_{1-4} - $alkylC_{1-4}$, piperazino- $alkylC_{1-4}$ y morfolino- $alkylC_{1-4}$.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de un profármaco que se desintegra en el cuerpo humano o animal para proporcionar un compuesto de la fórmula (I). En la técnica se conocen distintas formas de profármacos. Se remite al lector a las siguientes publicaciones para ver más ejemplos:

- 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", de 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 memoria descriptiva, el término genérico " $alkylC_{p-q}$ " incluye grupos $alkyl$ de cadena recta y de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos $alkyl$ individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente (es decir, n-propilo e isopropilo) y las referencias a grupos $alkyl$ de cadena ramificada individuales tales como "terc-butilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente.

El sufijo C_{p-q} en $alkylC_{p-q}$ y otros términos (en donde p y

ed

q son números enteros) indica el rango de átomos de carbono que se encuentran presentes en el grupo. Por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye alquiloC₁ (metilo), alquiloC₂ (etilo), alquiloC₃ (propilo como n-propilo e isopropilo) y alquiloC₄ (n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo).

El término alcoxiC_{p-q} comprende grupos -O-alquiloC_{p-q}.

El término alcanoilC_{p-q} comprende grupos -C(O)alquilo.

El término halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Carbociclilo" es un sistema anular monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O. "Carbociclilo" incluye "arilo", "cicloalquiloC_{p-q}" y "cicloalqueniloC_{p-q}".

"Arilo" es un sistema anular carbociclilo monocíclico aromático.

"CicloalqueniloC_{p-q}" es un sistema anular carbociclilo monocíclico insaturado o parcialmente saturado que contiene al menos 1 enlace C=C y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

"CicloalquiloC_{p-q}" es un sistema anular carbocíclico monocíclico saturado y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

"Heterociclilo" es un sistema anular monocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo de los que 1, 2 o 3 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O. "Heterociclilo" incluye "heteroarilo", "cicloheteroalquilo" y "cicloheteroalquenilo".

"Heteroarilo" es un heterociclilo monocíclico aromático que en particular contiene 5 a 6 átomos en el anillo, de los

que 1, 2 o 3 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un nitrógeno o azufre del anillo puede oxidarse.

"Cicloheteroalquenilo" es un sistema anular heterociclilo monocíclico, insaturado o parcialmente saturado, que en particular contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, de los que 1, 2 o 3 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

"Cicloheteroalquilo" es un sistema anular heterocíclico monocíclico, saturado, que en particular contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, de los que 1, 2 o 3 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

Esta memoria descriptiva puede emplear términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. A menos que se describa de otra forma, dichos términos deben interpretarse según su acepción corriente en la técnica. Por ejemplo, carbociclilalquiloC_{p-q} comprende alquiloC_{p-q} sustituido por carbociclilo, heterociclilalquiloC_{p-q} comprende alquiloC_{p-q} sustituido por heterociclilo y bis(alquilC_{p-q})amino comprende amino sustituido por 2 grupos alquiloC_{p-q} que pueden ser iguales o diferentes.

HaloalquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes halo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen halo, tal como haloalcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes halo.

HidroxialquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes hidroxilo y particularmente por 1, 2 o 3 sustituyentes hidroxilo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen hidroxilo, tal como hidroxialcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más, y particularmente 1, 2 o 3, sustituyentes hidroxilo.

AlcoxiC_{p-q}alquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes alcoxiC_{p-q} y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxiC_{p-q}. De manera similar, otros términos genéricos que contienen alcoxiC_{p-q}, tales como alcoxiC_{p-q}alcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes alcoxiC_{p-q} y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxiC_{p-q}.

En los casos en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de "1 o 2", de "1, 2 o 3" o de "1, 2, 3 o 4" grupos o sustituyentes, debe entenderse que esta definición incluye a todos los sustituyentes que se seleccionan de uno de los grupos especificados, es decir, todos los sustituyentes son iguales, o los sustituyentes se seleccionan de dos o más de los grupos especificados, es decir, los sustituyentes no son iguales.

Los compuestos de la presente invención se nombraron con la ayuda del programa informático ACD/Name, versión 10.0.

"Enfermedad proliferativa" incluye enfermedades malignas tales como cáncer, así como también enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias, obstructivas de las vías respiratorias, inmunológicas o cardiovasculares.

Valores adecuados para cualquier grupo R o cualquier parte o sustituyente de dichos grupos incluyen:

para alquiloC ₁₋₃ :	metilo, etilo, propilo e iso-propilo;
para alquiloC ₁₋₆ :	alquiloC ₁₋₃ , butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, pentilo, 2,2-

		dimetilpropilo,	3-
		metilbutilo y hexilo;	
	para cicloaquiiloC ₃₋₆ :	ciclopropilo, ciclobutilo,	
		ciclopentilo y ciclohexilo;	
5	para cicloaquilC ₃₋₆ alquilC ₁₋₃ :	ciclopropilmetilo,	
		ciclopropiletilo,	
		ciclobutilmetilo,	
		ciclopentilmetil	y
		ciclohexilmetilo;	
10	para arilo:	fenilo;	
	para arilalquilC ₁₋₃ :	bencilo y fenetilo;	
	para carbocililo:	arilo, ciclohexenilo y C ₃₋₆ cicloalquilo;	
	para halo:	fluoro, cloro, bromo y	
15		yodo;	
	para alcoxiC ₁₋₃ :	metoxi, etoxi, propoxi e	
		isopropoxi;	
	para alcoxiC ₁₋₆ :	alcoxiC ₁₋₃ , butoxi, terc-	
		butoxi, pentiloxi, 1-	
20		etilpropoxi y hexiloxi;	
	para alcanoil C ₁₋₃ :	acetil y propanoil;	
	para alcanoil C ₁₋₆ :	acetilo, propanoil y 2-	
		metilpropanoil;	
	para heteroarilo:	piridinilo, imidazolilo,	
25		pirimidinilo, tienilo,	
		pirrolilo, pirazolilo,	
		tiazolilo, tiazolilo,	
		triazolilo, oxazolilo,	
		isoxazolilo, furanilo,	
30		piridazinilo y pirazinilo;	
	para heteroarilalquilC ₁₋₃ :	pirrolilmetilo,	
		pirroliletilo,	
		imidazolilmetilo,	

5 imidazoliletilo,
pirazolilmetilo,
pirazoliletilo,
furanilmetilo,
furaniletilo, tienilmetilo,
teiniletilo,
piridinilmetilo,
piridiniletilo,
pirazinilmetilo,
10 piraziniletilo,
pirimidinilmetilo,
pirimidiniletilo,
pirimidinilpropilo,
pirimidinilbutilo,
15 imidazolilpropilo,
imidazolilbutilo, 1,3,4-
triazolilpropilo y
oxazolilmetilo;
para heterociclilo:
20 heteroarilo, pirrolidinilo,
piperidinilo, piperazinilo,
azetidino, morfolinilo,
dihidro-2H-pirano,
tetrahidropiridina y
tetrahidrofuranilo;
25 para heterociclilo saturado:
oxetanilo, pirrolidinilo,
piperidinilo, piperazinilo,
azetidino, morfolinilo,
tetrahidropirano y
tetrahidrofuranilo.

30 Cabe señalar que los ejemplos proporcionados para los términos utilizados en la memoria descriptiva no son taxativos.

A continuación se muestran valores particulares del Anillo A, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶. Dichos valores pueden utilizarse

individualmente o combinados cuando corresponda con relación a cualquier aspecto de la invención, o parte de los mismos, y cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente.

5 Anillo A

En un aspecto de la invención el Anillo A es un cicloalquiloC₃₋₆ insustituido o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que se selecciona de O y N.

10 En otro aspecto el Anillo A es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidínilo o piperidínilo.

En otro aspecto el Anillo A es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo o piperidínilo.

15 En otro aspecto el Anillo A es un anillo de ciclopropilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo o piperidínilo.

En otro aspecto el Anillo A es un anillo de ciclopropilo, tetrahidropiranilo o piperidínilo.

En otro aspecto el Anillo A es un anillo de piperidínilo.

20 En otro aspecto el Anillo A es un anillo de tetrahidropiranilo.

En otro aspecto el Anillo A es un anillo de ciclopropilo.

R¹

25 En otro aspecto de la invención R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y 8-oxa-3-azabibiciclo[3,2,1]octan-3-ilo.

En un aspecto adicional, R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo.

En un aspecto adicional, R¹ es 3-metilmorfolin-4-ilo.

30 R²

R² es hidrógeno.

R³

En un aspecto de la invención R³ es hidrógeno.

R⁴

En otro aspecto R⁴ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo y metoxi.

En otro aspecto R⁴ es hidrógeno o metilo.

5 En otro aspecto R⁴ es hidrógeno.

R⁵

En un aspecto de la invención R⁵ es hidrógeno.

R⁶

10 En un aspecto de la invención R⁶ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-propilo y ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención R⁶ es metilo.

En un aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 el **Anillo A** es un cicloalquiloC₃₋₆ insustituido o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que se selecciona de O y N;

R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y un grupo 8-oxa-3-
20 azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo;

R² es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-propilo y ciclopropilo; y

25 R³ es hidrógeno; y R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, ciano y metoxi;

o

R⁴ es hidrógeno y R³ es hidrógeno o metilo.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, azetidínilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

R^1 se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo,
5 3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo;

R^2 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno; y

R^6 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-
10 propilo y ciclopropilo; y

R^3 es hidrógeno; y R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, ciano y metoxi;

o

R^4 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno o metilo.

15 En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo;

20 R^1 se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo;

R^2 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno; y

25 R^6 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-propilo y ciclopropilo; y

R^3 es hidrógeno; y R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, ciano y metoxi;

o

30 R^4 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiraniilo, azetidiniilo, pirrolidiniliilo o piperidiniliilo;

R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo,
5 3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y un grupo 8-oxa-3-
azabiciiclo[3,2,1]octan-3-ilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

10 **R**⁵ es hidrógeno; y

R⁶ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-
propilo y ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un
subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo;

el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiraniilo o piperidiniliilo;

R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo,
3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y un grupo 8-oxa-3-
20 azabiciiclo[3,2,1]octan-3-ilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno; y

25 **R**⁶ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-
propilo y ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un
subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 **n** es 0 o 1;

el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, ciclopentilo, tetrahidropiraniilo o piperidiniliilo;

R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo;

R^5 es hidrógeno; y

5 R^6 es un grupo que se selecciona de metil y ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo;

R^1 es 3-metilmorfolin-4-ilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

15 R^5 es hidrógeno; y

R^6 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-propilo y ciclopropilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo;

R^1 es 3-metilmorfolin-4-ilo;

R^2 es hidrógeno;

25 R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

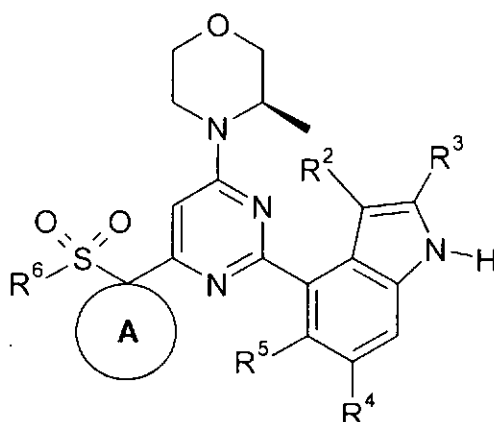
R^5 es hidrógeno; y

R^6 es un grupo metilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (Ia),

30

19



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo,

5 tetrahidropiranilo o piperidinilo;

 R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; y10 R^6 es un grupo metilo.

En otro aspecto de la invención proporciona un compuesto, o una combinación de compuestos, que se selecciona de cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto, o una combinación de compuestos, que se selecciona de cualquiera de

4-(4-[1-(Metilsulfonyl)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-1H-indol;

20 6-Metil-4-{4-[1-(metilsulfonyl)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

2-Metil-4-{4-[1-(metilsulfonyl)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

6-Metoxi-4-{4-[1-(metilsulfonyl)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

25

- 4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
6-cloro-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
5 6-fluoro-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[4-(Metilsulfonil)piperidin-4-il]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[4-(Metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
10 4-{4-[1-(etilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-(4-{1-[(1-metiletil)sulfonil]ciclopropil}-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il)-1H-indol;
15 4-{4-[1-(ciclopropilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[4-(ciclopropilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[4-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol;
20 4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
25 4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
30 4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;

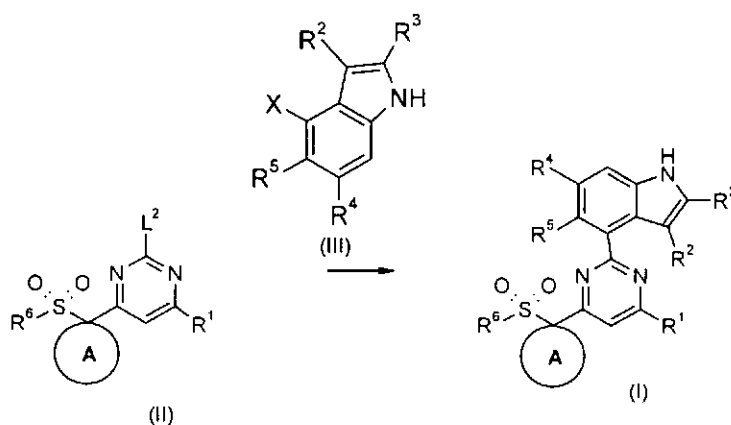


- 6-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 2-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 5 4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 6-cloro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 10 6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 6-metoxi-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 15 6-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 20 2-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 6-Metoxi-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 25 6-cloro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 30

- 4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclobutil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[1-(Ciclopropilsulfonil)ciclopropil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[1-(Etilsulfonil)ciclopropil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[4-(Etilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[4-(Etilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-(4-{1-[(1-Metiletil)sulfonil]ciclopropil}-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol;
- 4-(4-{4-[(1-Metiletil)sulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-il}-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol;
- 4-(4-{4-[(1-Metiletil)sulfonil]piperidin-4-il}-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol;
- 4-{4-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-[1-metilsulfonilciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-indol); y
- 4-{4-[1-(Metilsulfonil)ciclopropil]-6-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}-1H-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (II), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo o $-SMe$, etc.), con un compuesto de fórmula (III), en donde X es un grupo adecuado (tal como éster o ácido borónico) en presencia de un catalizador de Pd adecuado y ligando de fosfina en un disolvente adecuado tal como una mezcla de dimetilformamida, dimetoxietano, agua y etanol, bajo condiciones adecuadas tales como calentamiento en un reactor de microondas.

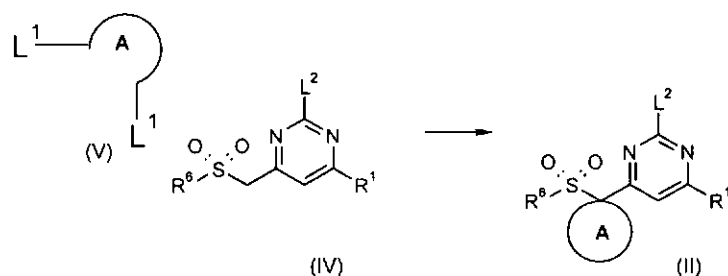
Los compuestos de fórmula (III) se encuentran comercialmente disponibles o son bien conocidos en la técnica.



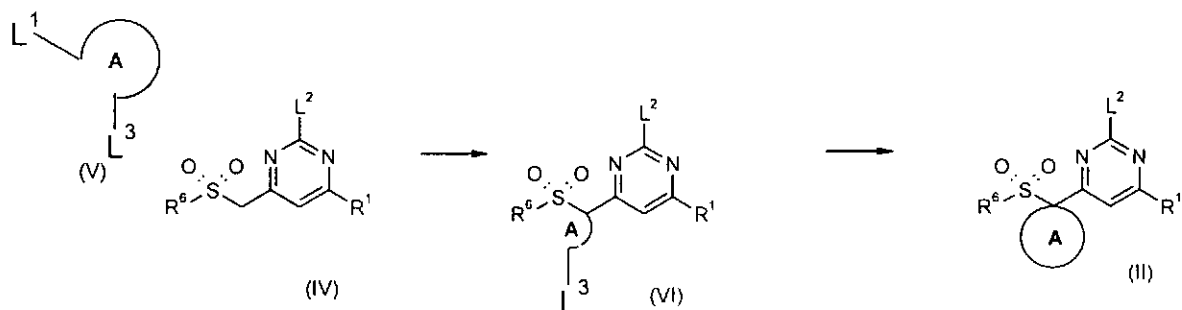
Se apreciará que un compuesto de fórmula (II) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (II) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductora etc., enumeradas anteriormente o conocidas en la bibliografía.

Un compuesto de fórmula (II), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), con un compuesto de fórmula (V), en donde A es una cadena de alquileo de 2 a 6 miembros, opcionalmente sustituida, en la que 1 carbono puede reemplazarse opcionalmente con O, N o S y en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, o mediante la utilización de solución de hidróxido de sodio acuoso y DCM como

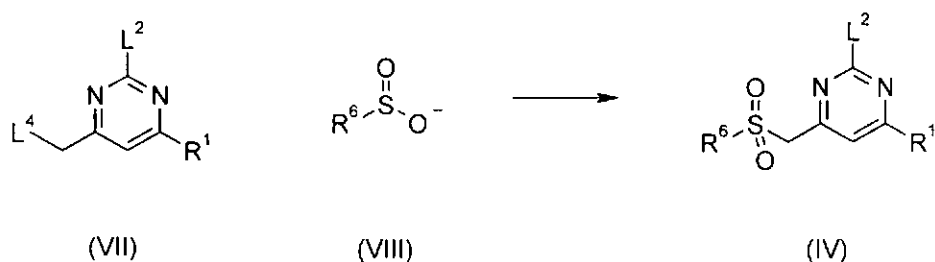
un disolvente con un agente de transferencia de fase adecuado tal como bromuro de tetrabutilamonio.



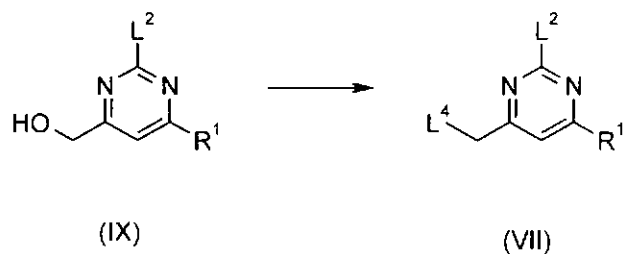
Un compuesto de fórmula (II), puede prepararse mediante la
 5 reacción de un compuesto de fórmula (IV), con un compuesto de
 fórmula (V), en donde A es una cadena de alquileo de 2 a 6
 miembros, opcionalmente sustituidos, en la que 1 carbono puede
 reemplazarse opcionalmente con O, N o S y en donde L^1 es un
 grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L^3 es un
 10 grupo que puede transformarse en un grupo adecuado saliente
 (tal como halo, tosilo, mesilo) en una etapa posterior, para
 proporcionar un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una
 base adecuada tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de
 potasio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o
 15 *N,N*-dimetilformamida, o mediante la utilización de solución de
 hidróxido de sodio acuoso y DCM como un disolvente con un
 agente de transferencia de fase adecuado tal como bromuro de
 tetrabutilamonio y a continuación convirtiendo L^3 en un grupo
 saliente apropiado (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y luego
 20 exponiendo a una base adecuada tal como hidruro de sodio o
terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como
 tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, o mediante la
 utilización de solución de hidróxido de sodio acuoso y DCM como
 un disolvente con un agente de transferencia de fase adecuado
 25 tal como bromuro de tetrabutilamonio.



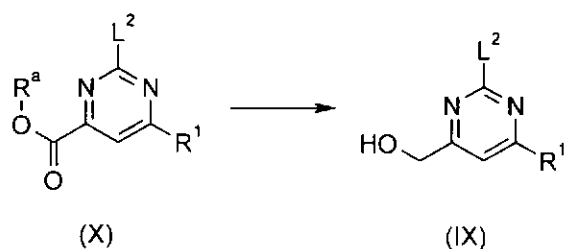
Un compuesto de fórmula (IV), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) en donde L^4 es un grupo adecuado saliente tal como halo, con un compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado tal como DCM.



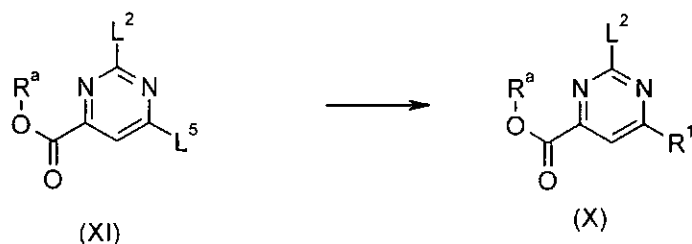
Un compuesto de fórmula (VII), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IX) utilizando condiciones bien conocidas en la técnica.



Un compuesto de fórmula (IX), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X) utilizando condiciones bien conocidas en la técnica.

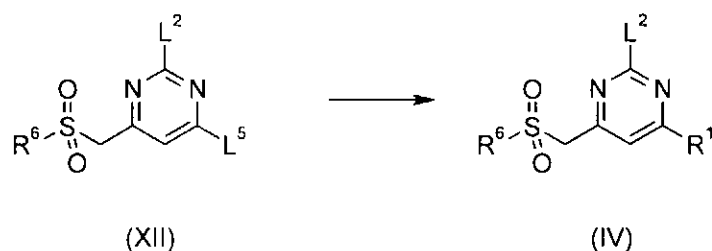


Un compuesto de fórmula (X), en donde R^1 es un heterociclo unido a N tal como morfolina, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con una amina cíclica tal como morfolina opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida. Un compuesto de fórmula (X), en donde R^1 es un heterociclo unido a C tal como dihidropirano, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $R^1B(OH)_2$ o el éster borónico $R^1B(OR)_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano.

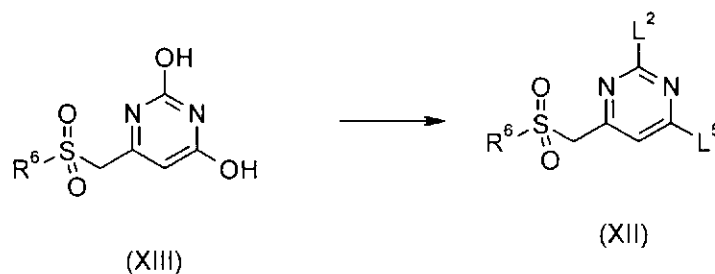


Los compuestos de fórmula (XI), aminas cíclicas, ácidos borónicos $\{R^1B(OH)_2\}$ y ésteres borónicos $\{R^1B(OR)_2\}$ se encuentran comercialmente disponibles o son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto de fórmula (IV) en donde R^1 es un heterociclo unido a N tal como morfolina, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XII) con una amina cíclica tal como morfolina opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida. Un compuesto de fórmula (VI), en donde R^1 es un heterociclo unido a C tal como dihidropirano, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XII) con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $R^1B(OH)_2$ o el éster borónico $R^1B(OR)_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano.



Un compuesto de fórmula (XII), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) bajo condiciones conocidas en la técnica.

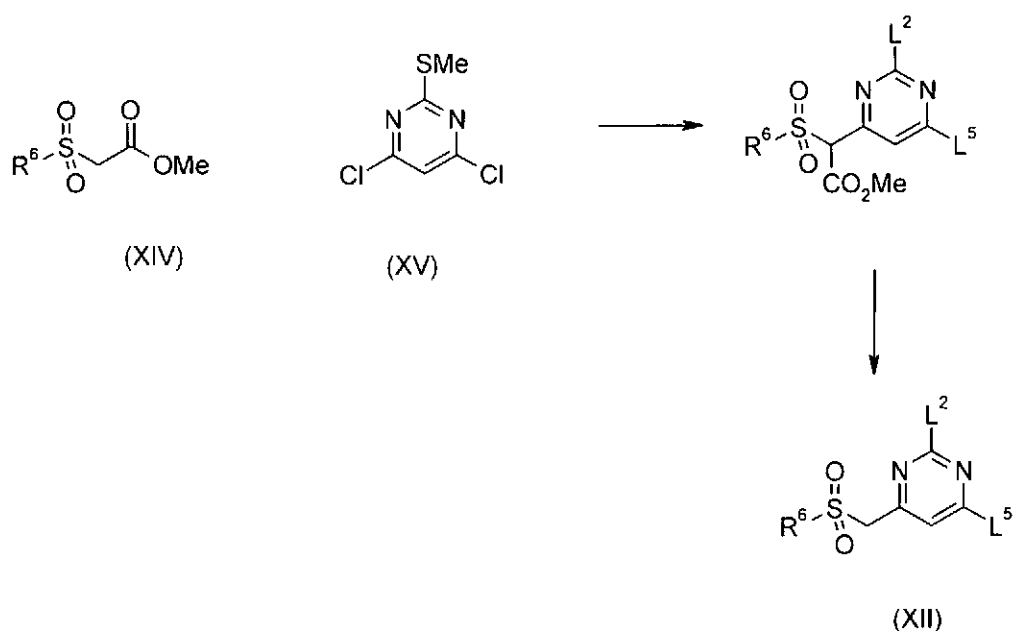


5

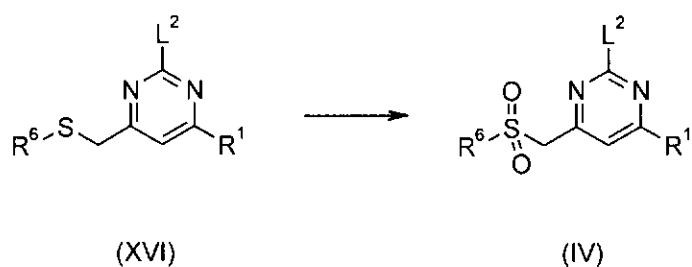
Un compuesto de fórmula (XIII), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (VIII).

De forma alternativa, un compuesto de fórmula (XII) en donde R^6 es Me, L^2 es -SMe y L^5 es cloro, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV), seguido por decarboxilación bajo condiciones conocidas en la técnica.

10



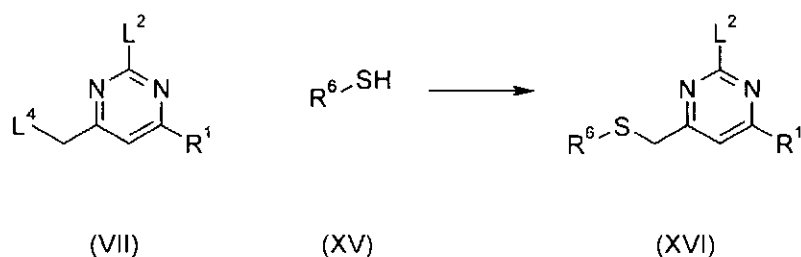
Un compuesto de fórmula (IV), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) bajo condiciones de oxidación adecuadas tales como peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de tungstato de sodio dihidratado en una mezcla de disolventes adecuada tal como metanol y 1,4-dioxano en presencia de agua y ácido sulfúrico.



Se apreciará que un compuesto de fórmula (IV) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (IV) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductora etc., enumeradas anteriormente o conocidas en la bibliografía.

Un compuesto de fórmula (XVI), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII), en donde L⁴ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc), con un compuesto de fórmula (XV) opcionalmente en presencia de una

base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como acetonitrilo.



Los compuestos de fórmula (VII) se encuentran
5 comercialmente disponibles o son bien conocidos en la técnica.

Se apreciará que un compuesto de fórmula (XVI) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (XVI) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductora etc., enumeradas anteriormente o conocidas en la bibliografía.

Se apreciará que en donde el Anillo A es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno, éste puede protegerse adecuadamente (por ejemplo un grupo t-butoxicarbamato o bencilo) y que el grupo protector puede eliminarse y, si es necesario, puede llevarse a cabo una
10 reacción adicional en el nitrógeno (por ejemplo una alquilación, aminación o amidación reductiva) en cualquier etapa de la síntesis.

Se apreciará que algunos de los distintos sustituyentes anulares en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromáticas convencionales o generarse mediante modificaciones de grupos funcionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente y, como tales, se incluyen en el aspecto de proceso de la invención. Por ejemplo, los compuestos
20 de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones de sustitución aromáticas convencionales o mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una

reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica química.

- 5 Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel
10 Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino
15 mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio en alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

- También se apreciará que en algunas de las reacciones
20 mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Las instancias en donde la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales
25 de acuerdo con la práctica estándar (por más detalles ver T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De esta manera, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la
30 presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por

ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxycarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa, un grupo acilo tal como un grupo t-butoxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse,

por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo terc-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Muchos de los intermedios descritos en la presente son nuevos y, por lo tanto, se proporcionan como una característica adicional de la invención.

Ensayos biológicos

Pueden usarse los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la quinasa ATR.

(a) Ensayo enzimático -ATR

Se obtuvo ATR para su uso en el ensayo enzimático *in vitro* de extracto nuclear de HeLa (CIL Biotech, Mons, Bélgica) mediante inmunoprecipitación con antisuero policlonal de conejo dirigido a los aminoácidos 400-480 de ATR (Tibbetts R. S. et al, 1999, Genes Dev. 13:152-157) que contenía la siguiente solución amortiguadora (25 mM HEPES (pH7,4), 2 mM MgCl₂, 250 mM NaCl, 0,5 mM EDTA, 0,1 mM Na₃VO₄, 10% v/v glicerol y 0,01% v/v Tween 20). Se aislaron complejos de ATR-anticuerpo a partir de extracto nuclear mediante incubación con proteína A-perlas de sefarosa (Sigma, #P3476) durante 2 horas y luego a través de centrifugación para recuperar las perlas. En el pocillo de una

placa de 96 pocillos se incubaron 10 μ L de perlas de sefarosa que contenían ATR con 1 μ g de sustrato glutatión S-transferasa-p53N66 (se expresaron 66 aminoácidos del extremo NH₂ terminal de p53 fusionados a la glutatión S-transferasa en E.coli) en solución amortiguadora de ensayo de ATR (50 mM HEPES (pH 7,4), 150 mM NaCl, 6 mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 0,1 mM Na₃VO₄, 0,1 mM DTT y 10% (v/v) glicerol) a 37°C en presencia o ausencia de inhibidor. Después de 5 minutos con agitación suave se agregó ATP se agregó a una concentración final de 3 μ M y la reacción continuó a 37°C durante 1 hora adicional. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 μ L de PBS y la reacción se transfirió a una placa de 96 pocillos blanca opaca recubierta con glutatión (NUNC #436033) y se incubó durante toda la noche a 4°C. Esta placa luego se lavó con PBS/0,05% (v/v) Tween 20, se secó con papel de filtro y se analizó mediante una técnica estándar de ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente Enlazado a Enzima) con un anticuerpo fosfo-serina 15 p53 (16G8) (Cell Signaling Technology, #9286). La detección del sustrato fosforilado glutatión S-transferasa-p53N66 se llevó a cabo en combinación con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante anti-ratón de cabra (Pierce, #31430). Se utilizó una solución de quimioluminiscencia mejorada (NEN, Boston, MA) para proporcionar una señal y la detección quimioluminiscente se llevó a cabo a través de un lector de placas TopCount (Packard, Meriden, CT).

El % de actividad enzimática calculado resultante (Activity Base, IDBS) se utilizó posteriormente para determinar los valores de CI₅₀ para los compuestos (CI₅₀ es la concentración a la que se inhibe el 50% de la actividad enzimática).

(b) **Ensayos celulares - ATR (Western blot)**

Se utilizó el ensayo Western blot de ATR para determinar la capacidad del inhibidor de ATR de evitar la fosforilación de

Chk1 en la serina 345 en respuesta al tratamiento con el N-óxido de 4-nitroquinilina (4NQO) mimético de UV.

Se mantuvieron rutinariamente células de HT29 de adenocarcinoma colorrectal (ATCC) en RPMI (Invitrogen) complementado con 10% de suero bovino fetal y penicilina/estreptomicina/glutamina a 37°C y 5% CO₂ en una atmósfera humidificada. Las células se sembraron a razón de 5x10⁵ células por pocillo en platos de 6 pocillos tratados con cultivo tisular. Las células se dejaron durante toda la noche antes de tratarse con distintas concentraciones de inhibidor de ATR (típicamente 10, 3, 1, 0,3, 0,1 0,03 µM) durante 1 hora a 37°C. Luego, las células se trataron durante una hora adicional con 4NQO 3µM (Sigma #N8141), incluyéndose también testigos que contenían solamente 4NQO y DMSO equivalente. Se prepararon lisados celulares totales mediante colocación de células en 50 µl de solución amortiguadora de lisis (1% NP-40, 5mM NaF, 1mM NaVO₄, en PBS más comprimido de inhibidor de proteasa sin EDTA (Roche)). Los lisados se centrifugaron para retirar el material insoluble material, se agregó solución amortiguadora de carga SDS PAGE y se hizo hervir. Las proteínas se separaron en geles de SDS-PAGE 10% Bis-Tris (Invitrogen) y se transfirieron a nitrocelulosa utilizando un aparato Biorad Mini Protean II. Se detectó Chk1 (ser 345) utilizando Mab de conejo anti fosfo Chk1 (ser 345) 133D3 (Cell Signalling Technology #2345) a una dilución de 1:1000 en 5% de BSA y anticuerpo secundario conjugado con HRP anti IgG de conejo de cabra (Pierce #31460) en 10% de Marvel con posterior detección utilizando una Solución de Quimioluminiscencia Mejorada (Perkin Elmer).

(c) Ensayos celulares - ATR

La ATM y la ATR tienen respuestas definidas y superpuestas al daño del ADN. Deben participar juntas y las respuestas deben ser coordinadas. Ambas vías pueden ser activadas por radiación ionizante, pero sin embargo solamente la ATR es activada por

UV. Dado que el tratamiento UV no es viable para su uso en un ensayo celular de alto rendimiento, se eligió el mimético de UV 4NQO (Sigma) para activar la vía de respuesta al daño del ADN de la ATR.

5 La Chk1, una proteína quinasa de ATR corriente abajo, tiene un papel fundamental en el control de los puntos de control del daño del ADN. La activación de Chk1 implica la fosforilación de Ser317 y Ser345 (consideradas el objetivo preferencial para la fosforilación/activación por parte de ATR). Este ensayo mide una disminución en la fosforilación de Chk1 (Ser 345) en células HT29 de adenocarcinoma de colon luego del tratamiento con compuesto y con el mimético de UV 4NQO. Se crearon rangos de dosis de los compuestos mediante dilución en 100% de DMSO y luego adicionalmente en medio de ensayo (EMEM, 10% FCS, 1% glutamina) utilizando un instrumento dispensador Labcyte Echo Acoustic. Las células se colocaron en placas Costar de 384 pocillos a razón de 1×10^5 células por ml en 40µL de EMEM, 10% FCS, 1% glutamina y se cultivaron durante 24hrs. Luego de la adición de compuesto, las células se incubaron durante 60 minutos. Luego se agregó una concentración final de 4NQO 3µM (preparada en 100% DMSO) utilizando el Labcyte Echo y las células se incubaron por otros 60 mins. Luego, las células se fijaron mediante la adición de 40µL de solución de formaldehído 3,7% v/v durante 20 minutos. Después de la remoción de la solución de fijación, las células se lavaron 3 veces con PBS y permeabilizaron en 40µL de PBS que contenía 0,1% Triton™ X-100. Luego las células se lavaron tres veces y se agregaron 15µl de solución de anticuerpo primario (pChk1 Ser345) (Cell Signalling Technology #2345) y las placas se incubaron a 4°C durante toda la noche. El anticuerpo primario luego se retiró mediante lavado y se agregaron 20µl de solución de anticuerpo secundario (Alexa Fluor 488 anti-conejo de cabra, Invitrogen) y 1µM Hoechst 33258 (Invitrogen) durante 90 mins a

temperatura ambiente. Las placas se lavaron dos veces y se dejaron en 40µl PBS. Luego, las placas se leyeron en un instrumento ArrayScan Vti para determinar las intensidades de tinción y se obtuvieron respuestas a la dosis que se utilizaron para determinar los valores de CI_{50} de los compuestos. Específicamente, la relación entre tinción nuclear y citoplasmática se midió y utilizó para monitorear la reducción de la fuerte tinción nuclear de fosfo-Chk1 (S345) observada con la inhibición de ATR.

10 **(d) Ensayo celular - SRB**

El factor de potenciación (PF_{50}) de los compuestos es una medida del aumento del efecto de un agente quimioterapéutico cuando se utiliza en combinación con un inhibidor de ATR. Específicamente, el mismo se calcula como la relación de la CI_{50} del crecimiento celular testigo en presencia de un agente quimioterapéutico, típicamente carboplatina, dividida por la CI_{50} del crecimiento celular en presencia de este agente y el inhibidor de ATR de interés. Con este fin, se sembraron células HT29 con la densidad adecuada para asegurar un crecimiento exponencial durante la duración del ensayo (típicamente 1000-1500 células) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, en un volumen de 80 µl y se incubó durante toda la noche a 37°C. A continuación, las células se dosificaron con vehículo de DMSO o se trataron con compuestos de prueba con concentraciones fijas (típicamente 1, 0,3 y 0,1 µM). Luego de una incubación de una hora a 37°C, las células se trataron adicionalmente con una dosis respuesta de 10 puntos del agente quimioterapéutico, en base a su sensibilidad conocida (típicamente 30-0,001 ug/ml para carboplatina). Las células se dejaron crecer durante 5 días a 37°C, tiempo luego del cual se evaluó el crecimiento celular utilizando el ensayo de sulforhodamina B (SRB) (Skehan, P. et al, 1990 New colorimetric cytotoxic assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112.).

Específicamente, se retiró el medio y las células se fijaron con 100 μ l de ácido tricloroacético al 10% (p/v). Luego, las placas se incubaron a 4°C durante 20 minutos antes de lavarse 4 veces con agua. Cada pocillo luego se tiñó con 100 μ L de SRB 0,4% (p/v) en ácido acético al 1% durante 20 minutos antes de lavar otras 4 veces con ácido acético al 1%. Posteriormente, las placas se secaron durante 2 horas a temperatura ambiente y la tintura se solubilizó mediante la adición de 100 μ L de Base Tris a pH 8,5 en cada pocillo. Las placas se agitaron antes de medir la densidad óptica a 564 nm (OD_{564}). Para calcular el PF_{50} , los valores de OD_{564} obtenidos para la curva de dosis-respuesta de agente quimioterapéutico se expresaron como porcentaje de los valores obtenidos de células tratadas con vehículo solamente. De manera similar, para actuar como testigo para la inclusión del inhibidor de ATR, los valores del agente quimioterapéutico evaluado en combinación con una concentración fija de inhibidor de ATR se expresaron como un porcentaje del valor obtenido de las células tratadas con la concentración correspondiente de inhibidor de ATR solo. A partir de estas curvas controladas internamente se calcularon los valores de CI_{50} se determinó el PF_{50} como la relación de estos valores, como se describió anteriormente. Los compuestos se comparan utilizando el valor de PF_{50} con concentraciones de inhibidor de ATR que muestran una inhibición mínima del crecimiento por sí solas.

Pueden utilizarse los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la mTOR quinasa.

Ensayo de enzima mTOR quinasa (1)

Se inmunopurificó proteína mTOR a partir de extracto citoplasmático de HeLa (Cilbiotech, #CC-01-40-50) utilizando un suero de conejo anti-mTOR. Luego, la mTOR inmunopurificada se utilizó en un ensayo de quinase para fosforilar el sustrato

PHAS-1 de mTOR en presencia de ATP y la adición de compuestos de prueba. Se expresaron proteínas tipo silvestre y mutante His-PHAS-1 (T37A/T46A) en E.coli (BL21-RIL) a partir de un vector de expresión pET15b. Las proteínas se purificaron por afinidad en Ni-agarosa (Qiagen, #30210). Se agregaron distintas concentraciones de compuestos o DMSO se agregaron a una placa de ensayo de 96 pocillos con fondo en v (Greiner, #651201) y luego se agregaron a los compuestos 32,5 μ L de solución amortiguadora de quinase (10 mM Hepes pH7,5; 50 mM NaCl; 10 mM MgCl₂; 10 mM MnCl₂; 1mM DTT; 0,1 mM Na-ortovanadato) que contenía 1,2 μ g/ μ L de proteína PHAS-1. Finalmente se agregaron a la placa 10 μ L de enzima mTOR inmunoprecipitada en solución amortiguadora de quinasa. La enzima y el sustrato se incubaron durante 10 minutos a 37°C antes de agregar 50 μ M ATP y las reacciones se dejaron proceder durante una hora a 30°C.

Se empleó un ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente Enlazado a Enzima) para cuantificar los Thr-37/46 fosforilados en el sustrato PHAS-1 utilizando un anticuerpo conjugado con HRP para proporcionar un punto final quimioluminiscente que pudiera medirse. Se utilizó solución quimioluminiscente mejorada (NEN, Boston, MA) para proporcionar una señal y la detección quimioluminiscente se llevó a cabo a través de un lector de placas TopCount (Packard, Meriden, CT).

Ensayo de enzima mTOR quinasa (2)

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray et al., Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de la mTOR recombinante.

Se expresó establemente un truncamiento C terminal de mTOR que abarcaba los residuos aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (No. de acceso EMBL L34075) como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 como lo describen Vilella-Bach et al., Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable

de mTOR (1362-2549) etiquetada con FLAG de HEK293 se mantuvo a 37°C con CO₂ al 5% hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK, No. de catálogo 41966-029) que contenía suero de bovino fetal inactivado con calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, No. de catálogo F0392), 1% L-glutamina (Gibco, No. de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml geneticina (sulfato G418; Invitrogen Limited, UK No. de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular de HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó utilizando la etiqueta del epítipo FLAG utilizando técnicas de purificación convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas de 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según fuera necesario para proporcionar una gama de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one). Una mezcla de 30 µl de enzima de mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 µM (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-NH₂; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) y solución tampón [que contenía Tris-HCl pH7,4 tampón (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 testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon utilizando DMSO al 5% en lugar de compuesto de prueba. Los pocillos testigo que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida fueron creados mediante la adición de EDTA (83 mM) en lugar de 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 de Tris-HCl pH7,4 (50 mM) que contenía
5 Anticuerpo Monoclonal 1A5 de p70 S6 Quinasa (T389) (Cell Signalling Technology, No. de catálogo 9206B) y perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen y aceptoras de Proteína A (200 ng; Perkin Elmer, No. de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante
10 aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard Envision.

El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como
15 resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado a las perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el Anticuerpo Monoclonal 1A5 de la p70 S6 Quinasa (T389) asociado a las perlas aceptoras de Proteína A Alphascreen. Con la
20 excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por consiguiente, la presencia de la actividad mTOR quinasa resulta en una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la mTOR quinasa, la fuerza de la señal disminuye.

25 La inhibición de la enzima de mTOR para un compuesto de prueba determinado se expresó como un valor de CI_{50} .

Ensayo de enzima mTOR quinasa (Echo)

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray et al., Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para
30 determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de la mTOR recombinante.

Se expresó establemente un truncamiento C terminal de mTOR que abarcaba los residuos aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (No.

de acceso EMBL L34075) como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 como lo describen Vilella-Bach et al., Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable de mTOR (1362-2549) etiquetada con FLAG de HEK293 se mantuvo a 37°C con CO₂ al 5% hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK, No. de catálogo 41966-029) que contenía suero de bovino fetal inactivado con calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, No. de catálogo F0392), 1% L-glutamina (Gibco, No. de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml geneticina (sulfato G418; Invitrogen Limited, UK No. de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular de HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó utilizando la etiqueta del epítipo FLAG utilizando técnicas de purificación convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas de 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según fuera necesario para proporcionar una gama de concentraciones finales de ensayo. Se colocaron acústicamente utilizando un Labcyte Echo 550 alícuotas (120nl 2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one). Una mezcla de 1230 µl de enzima de mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 µM (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-NH₂; Bachem UK Ltd), ATP (20 µM) y solución tampón [que contenía Tris-HCl pH7,4 tampón (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 20 minutos. Los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon utilizando DMSO al 1005% en lugar de compuesto de prueba. Los pocillos testigo que produjeron una señal mínima

correspondiente a la enzima totalmente inhibida fueron creados mediante la adición de compuesto LY294002EDTA (100uL 83 mM). Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

5 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 de Tris-HCl pH7,4 (50 mM) que contenía Anticuerpo Monoclonal 1A5 de p70 S6 Quinasa (T389) (Cell Signalling Technology, No. de catálogo 9206B) y perlas donantes
10 de Estreptavidina AlphaScreen y aceptoras de Proteína A (200 ng; Perkin Elmer, No. de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando
15 un instrumento Packard Envision.

El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado a las perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el
20 Anticuerpo Monoclonal 1A5 de la p70 S6 Quinasa (T389) asociado a las perlas aceptoras de Proteína A Alphascreen. Con la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por consiguiente, la presencia de la actividad mTOR quinasa resulta
25 en una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la mTOR quinasa, la fuerza de la señal disminuye.

La inhibición de la enzima de mTOR para un compuesto de prueba determinado se expresó como un valor de CI_{50} .

Ensayo de fosfo-Ser473 Akt celular

30 Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación de la Serina 473 en Akt según evaluación con la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placas que puede usarse para

cuantificar rápidamente las características de las imágenes generadas por escaneo con láser.

Se mantuvo de manera rutinaria una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, No. de catálogo HTB-132) a 37°C con CO₂ al 5% hasta una confluencia de 70-90% en DMEM que contenía FCS inactivado con calor al 10% y L-glutamina al 1%.

Para este ensayo se despegaron las células del matraz de cultivo 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, EUA; No. de catálogo AT104) utilizando métodos de cultivo tisular convencionales y se resuspendieron en medio para proporcionar $1,7 \times 10^5$ células por ml. Se sembraron alícuotas (90 µl) en cada uno de los 60 pocillos internos de una placa de 96 pocillos negra Packard (PerkinElmer, Boston, MA, EUA; No. de catálogo 6005182) para proporcionar una densidad de ~15000 células por pocillo. Las alícuotas (90 µl) del medio de cultivo se colocaron en los pocillos externos para evitar efectos borde. Las células se incubaron durante toda la noche a 37°C con CO₂ al 5% para permitir su adherencia.

En el día 2, las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37°C con CO₂ al 5%. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en series según fue necesario con medio de crecimiento para proporcionar un rango de concentraciones 10 veces mayor que las concentraciones de prueba finales requeridas. Las alícuotas (10 µl) de cada dilución de compuesto se colocaron en un pocillo (por triplicado) para proporcionar las concentraciones finales requeridas. A modo de testigo de respuesta mínima, cada placa contuvo pocillos con una concentración final de 100 µM LY294002 (Calbiochem, Beeston, UK, No. de catálogo 440202). A modo de testigo de respuesta máxima, los pocillos contuvieron DMSO al 1% en lugar de compuesto de prueba. Luego de la incubación, el

contenido de las placas se fijó mediante tratamiento con una solución acuosa de formaldehído al 1,6% (Sigma, Poole, Dorset, UK, No. de catálogo F1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 5 Todas las etapas subsiguientes de aspiración y lavado se llevaron a cabo utilizando un lavadora de placas de 96 pocillos Tecan (velocidad de aspiración 10 mm/seg). La solución de fijación se retiró y el contenido de las placas se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS; 50 µl; Gibco, No.
- 10 de catálogo 10010015). El contenido de las placas se trató durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (50 µl) de una solución tampón de permeabilización celular que consistía en mezcla de PBS y Tween-20 al 0,5%. La solución tampón de 'permeabilización' se retiró y los sitios de unión no
- 15 específica se bloquearon mediante tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (50 µl) de una solución tampón de bloqueo que consistía en leche descremada deshidratada al 5% ['Marvel' (marca registrada); Premier Beverages, Stafford, GB] en una mezcla de PBS y Tween-20 al
- 20 0,05%. La solución tampón de 'bloqueo' se retiró y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con solución de anticuerpo anti fosfo-Akt (Ser473) de conejo (50 µl por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., No. de catálogo 9277) que se había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las
- 25 células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Posteriormente las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con IgG anti-conejo de cabra marcado con Alexafluor488 (50 µl por pocillo; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, UK, No. de catálogo A11008) que se
- 30 había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Se agregó una alícuota de PBS (50 µl) a cada pocillo y las placas se sellaron con selladores de placa negros y se detectó y

analizó la señal de fluorescencia.

Se analizaron los datos de respuesta de las dosis a la fluorescencia obtenidos para cada compuesto y se expresó el grado de inhibición de la Serina 473 en Akt como un valor de CI₅₀.

Los compuestos que muestran una actividad reducida contra mTOR pueden mejorar los efectos objetivo.

Si bien las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) varían, como se esperaba, con el cambio estructural, en general se cree que la actividad que poseen los compuestos de fórmula (I) puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas (a) a (d) precedentes:-

Prueba (a): CI₅₀ versus quinasa ATR a menos de 10 µM, en particular 0,001 - 1 µM para muchos compuestos.

Los siguientes ejemplos se evaluaron en el ensayo enzimático de la Prueba (a) y el Ensayo de enzima mTOR quinasa (Echo):

Ejemplo	ATR promedio CI50 uM	ATR número de pruebas individuales	Ensayo de enzima mTOR quinasa (Echo) CI50 uM	mTOR número de pruebas individuales
1,01	0,008093	6	0,1792	4
1,02	0,007666	3	0,1099	2
1,03	0,0275	3	0,1657	2
1,04	0,02264	4	0,05516	2
1,05	0,06586	5	0,326	2
1,06	0,01579	2	0,07119	2
1,07	0,01507	2		1
1,08	0,009438	4	0,2307	3

Ejemplo	ATR promedio CI50 uM	ATR número de pruebas individuales	Ensayo de enzima mTOR quinasa (Echo) CI50 uM	mTOR número de pruebas individuales
1,09	0,003736	5		2
1,10	0,015	4	0,09575	2
1,11	0,01319	2	0,1222	2
1,12	0,03214	2	>90	2
1,13	0,05826	5	1,235	2
1,14	0,02239	2	1,461	2
2,01	0,02676	2	0,4969	2
2,02	0,3758	2	0,4665	2
2,03	0,006209	3	0,09897	2
2,04	0,004554	2	0,2997	2
2,05	0,0343	2	0,04365	2
3,01	0,003973	5	0,02673	2
3,02	0,006665	2	0,09715	2
3,03	0,005456	2	0,04628	2
3,04	0,03553	2	0,2072	2
3,05	0,004229	3	0,05464	2
3,06	0,003446	2	0,03798	2
3,07	0,01238	2	0,02406	2
3,08	0,002316	3	0,2253	2
3,09	0,001582	2	0,4512	2
3,10	0,003584	3	0,1451	2
3,11	0,001576	2	0,07795	2
3,12	0,002503	2	0,4202	2
3,13	0,001532	2	0,2497	2
3,14	0,01424	2	0,692	2
3,15	0,002546	2	0,9803	2

Ejemplo	ATR promedio CI50 uM	ATR número de pruebas individuales	Ensayo de enzima mTOR quinasa (Echo) CI50 uM	mTOR número de pruebas individuales
3,16	0,00199	2	0,08584	2
3,17	0,002259	3	0,09777	2
3,18	0,007625	2	0,3832	2
3,19	0,09758	2	2,824	2
3,20	0,002501	2	0,07108	2
3,21	0,006891	2	0,6864	2
3,22	0,008188	2	0,5559	2
3,23	0,002466	2	0,0891	1
3,24	0,2612	2	6,151	1
3,25	0,02061	2	4,236	1
4,01	0,02017	2		
5,01	0,006536	2	0,02097	2

El siguiente ejemplo se evaluó en la prueba del ensayo celular de SRB (d)

Célula	Tratamiento	Número de pruebas individuales	CI50 ug/ml	D.E.	PF50	D.E.
HT29	Carboplatina	2	3,97	1,34		
HT29	Carboplatina + 0,3uM Ejemplo 3.01	2	0,39	0,12	10,08	0,22
HT29	Carboplatina + 0,1uM Ejemplo 3.01	2	1,96	0,50	2,02	0,16

Nota: los promedios son medias geométricas.

Los compuestos pueden seleccionarse adicionalmente en base a otras propiedades biológicas o físicas que pueden medirse con técnicas conocidas en la técnica y que pueden utilizarse en la evaluación o selección de compuestos para su aplicación terapéutica o profiláctica.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos, ya que poseen actividad farmacológica. En particular, los compuestos de la presente invención modulan la quinasa ATR. Las propiedades inhibitorias de los compuestos de fórmula (I) pueden demostrarse utilizando los procedimientos de prueba establecidos en esta sección y en la sección experimental. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en animales humanos y no humanos que son mediadas por la quinasa ATR.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención pueden presentarse en formas adecuadas para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución oleosa u acuosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular o como un

supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en la técnica. De esta manera, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación para la administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 1 mg a 1 g de agente activo (más adecuadamente de 1 a 250 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, la cual puede variar de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula I naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de los síntomas o condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración de acuerdo con principios bien conocidos en la medicina.

Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (I) con fines terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará en una dosis diaria entre, por ejemplo, 1 mg/kg a 100 mg/kg por kilo de peso corporal, el cual podrá administrarse en dosis divididas si es necesario. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa se utilizará generalmente una dosis entre por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. En forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis entre,

por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente 10 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

5 Tal como se indica en la presente, se sabe que la quinasa ATR desempeña un papel en la tumorigénesis, así como en numerosas enfermedades. Hemos encontrado que los compuestos de fórmula (I) presentan una potente actividad anti-tumoral que se cree se obtiene mediante la inhibición de la quinasa ATR.

10 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son de valor como agentes antitumorales. Particularmente, los compuestos de la presente invención son de valor como agentes anti-proliferativos, apoptóticos y/o antiinvasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades de tumor sólido
15 y/o líquido. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de ATR. Adicionalmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de los
20 tumores que son mediados exclusivamente o en parte por la ATR. Los compuestos, por lo tanto, pueden utilizarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima ATR en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

Tal como se indica en la presente, los inhibidores de la
25 quinasa ATR pueden tener valor terapéutico para el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer y en particular tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides y en particular para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón
30 (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer broncoalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago,

ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias [incluyendo leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mielógena crónica (LMC)], mieloma múltiple y linfomas.

5 Los efectos anticáncer que son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de cáncer en un paciente incluyen, a modo no taxativo, efectos antitumorales, la tasa de respuesta, la progresión de la enfermedad en el tiempo y la tasa de supervivencia. Los efectos anticáncer de un método de
10 tratamiento de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, la inhibición del crecimiento tumoral, el retardo del crecimiento tumoral, la regresión de un tumor, el achicamiento de un tumor, el aumento del tiempo transcurrido antes del nuevo crecimiento del tumor luego de la finalización del tratamiento
15 y la ralentización del avance de la enfermedad. Los efectos anticáncer incluyen el tratamiento profiláctico, así como también el tratamiento de la enfermedad existente.

Un inhibidor de la quinasa ATR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil
20 para el tratamiento de pacientes con cánceres, incluidos, a modo no taxativo, malignidades hematológicas tales como leucemia, mieloma múltiple, linfomas tales como enfermedad de Hodgkin, linfomas de no Hodgkin (incluido linfoma de células del manto) y síndromes mielodisplásicos y también tumores
25 sólidos y su metástasis, tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCL), cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC), carcinoma de célula escamosa, cáncer endometrial, tumores del sistema nervioso central tal como gliomas, tumor neuroepitelial disembrionario, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma y teratoma, cánceres del tracto gastrointestinal tales como cáncer gástrico, cáncer
30 esofágico, carcinoma hepatocelular (hígado),

colangiocarcinomas, carcinomas de colon y recto, cánceres del intestino delgado, cánceres pancreáticos, cánceres de la piel tales como melanomas (en particular melanoma metastático), cánceres de tiroides, cánceres de la cabeza y cuello y cánceres
5 de las glándulas salivales, próstata, testículos, ovario, cuello de útero, útero, vulva, vejiga, riñón (incluidos carcinoma de células renales, oncocitoma de células claras y renal), carcinomas de células escamosas, sarcomas tales como osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma del tejido
10 blando, sarcoma de Ewing, tumor estromal gastrointestinal (GIST), sarcoma de Kaposi y cánceres pediátricos tales como rhabdomiosarcomas y neuroblastomas.

Los compuestos de la presente invención y los métodos de tratamiento que comprenden la administración o el uso de un
15 inhibidor de quinasas ATR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se espera que sean particularmente útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas,
20 cánceres de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central y su metástasis y también para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso como un medicamento en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal
30 farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto antiinvasivo mediante la contención y/o tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la

prevención o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para la
5 prevención o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos
15 tumores sensibles a la inhibición de la quinasa ATR.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de
20 un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores sensibles a la inhibición de la quinasa ATR.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores sensibles a la
25 inhibición de la quinasa ATR que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio de la quinasa ATR.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de
5 un medicamento para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio de la quinasas ATR.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención también se proporciona un método para proporcionar un efecto inhibitorio de la quinasas ATR que comprende administrar una
10 cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la
15 presente para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades inmunes o enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la
20 presente para su uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la
25 presente para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer
30 broncoalveolar) y próstata.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer del ducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testes, 5 tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluyendo LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la 10 presente para su uso en el tratamiento de cáncer del ducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, endometrio, páncreas, piel, testes, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluyendo LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, 15 cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas, cánceres de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central y su metástasis y también para el tratamiento de leucemia mieloide aguda. 20

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades inmunes o 30 enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se

define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.

De acuerdo con una característica adicional de la
5 invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se
define en la presente en la fabricación de un medicamento para
su uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, pulmón
(incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de
10 pulmón de célula no pequeña y cáncer broncoalveolar) y
próstata.

De acuerdo con una característica adicional de la
invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se
15 define en la presente en la fabricación de un medicamento para
su uso en el tratamiento de cáncer del ducto biliar, huesos,
vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido
gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testes,
tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias
20 (incluyendo LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de la
invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se
define en la presente en la fabricación de un medicamento para
25 su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de
próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer
endometrial, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas,
cánceres de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso
central y su metástasis y también para el tratamiento de
30 leucemia mieloide aguda.

De acuerdo con una característica adicional de la
invención se proporciona un método para el tratamiento de
cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades de las vías

respiratorias, enfermedades inmunes o enfermedades cardiovasculares en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer broncoalveolar) y próstata en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer del ducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testes, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluyendo LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un método para el tratamiento de
5 cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas, cánceres de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central y su metástasis y leucemia
10 mieloide aguda en un animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente.

Tal como se establece en la presente, los efectos *in vivo*
15 de un compuesto de fórmula (I) pueden ser ejercidos, en parte, por uno o más metabolitos que se forman en el cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula (I).

La invención adicionalmente se refiere a terapias de
20 combinación en donde un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro tratamiento utilizado
25 en el control de una enfermedad oncológica.

El tratamiento anticáncer definido anteriormente en la presente puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Por lo tanto, los compuestos de
30 la invención también pueden utilizarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de cáncer. Los agentes adecuados a ser utilizados en combinación incluyen
(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y

combinaciones de los mismos, tal como se emplean en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos como fluoropirimidinas tal como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida e hidroxiurea); 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 taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tal como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de las c-Src quinasas como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahitotairan-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) e inhibidores de la

metaloproteinasa tales como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de uroquinasa); (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; dichos inhibidores incluyen, por ejemplo, anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab) [HerceptinTM], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C225]; dichos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo los inhibidores de la familia de la tirosina quinasa EGFR 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)), inhibidores de tirosina quinasa de erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través MEK y/o Akt quinasas;

(v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab [AvastinTM] e inhibidores de tirosina quinasa del receptor VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en

WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos que operan mediante otros mecanismos (por ejemplo: linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

- 5 (vi) agentes que producen daños vasculares como Combretastatina A4 y los compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

- 10 (vii) terapias anti-sentido, por ejemplo, aquellas dirigidas a los blancos mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-sentido anti-ras;

- (viii) abordajes de terapia genética, incluyendo por ejemplo, el reemplazo de genes aberrantes como el aberrante p53 o los aberrantes BRCA1 o BRCA2, los enfoques de la GDEPT (terapia de pro-fármaco de enzimas dirigidas por genes) como los que emplean citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y abordajes para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia genética de resistencia multi-fármaco;

- 20 (ix) abordajes de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, abordajes *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, como en la transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 25 4 o el factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, abordajes para disminuir la anergia de las células T, abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, abordajes que emplean líneas de células tumorales transfectadas con 30 citoquinas y abordajes que emplean anticuerpos anti-idiotípicos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso como complemento en la terapia contra el cáncer o para potenciar células tumorales para el tratamiento con radiación ionizante o agentes
5 quimioterapéuticos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos para su uso en el tratamiento de
10 cáncer.

A continuación la invención se explicará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

A menos que se indique de otra forma, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los
15 disolventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron.

Condiciones experimentales generales

La invención se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos en
20 los que, generalmente:

- (i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (TA), es decir, en el rango de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como N₂ o Ar, a menos que se indique de otra forma;
- 25 (ii) en general, el transcurso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) analítica que normalmente se acopló a un espectrómetro de masas (LCMS). Los tiempos de reacción proporcionados no son necesariamente el mínimo
30 alcanzable;
- (iii) cuando fue necesario, las soluciones orgánicas se secaron sobre MgSO₄ o Na₂SO₄, los procedimientos de elaboración se llevaron a cabo utilizando técnicas de separación de fases

tradicionales o mediante la utilización de SCX como se describe en (xiii), las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotativa al vacío o en un Genevac HT-4 / EZ-2 o Biotage V10;

5 (iv) los rendimientos, en donde se encuentran presentes, no son necesariamente el máximo obtenible y, cuando fue necesario, las reacciones se repitieron cuando se requirió una cantidad mayor del producto de reacción;

(v) en general, las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear (NMR) y/o técnicas de espectros de masas; los datos de espectros de masas por electropulverización se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas Waters ZMD o Waters ZQ LC adquiriendo los datos iónicos positivos y negativos y, 10 generalmente, solamente se reportan los iones relacionados con la estructura base; los valores de desplazamientos químicos de la NMR protónica se midieron en la escala delta utilizando un espectrómetro Bruker DPX300 funcionando a una fuerza de campo de 300 MHz, un Bruker DRX400 funcionando a 400 15 MHz, un Bruker DRX500 funcionando a 500 MHz o un Bruker AV700 funcionando a 700 MHz. A menos que se indique de otra forma, los espectros de NMR se obtuvieron a 400 MHz en d^6 -dimetilsulfóxido. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, 20 multiplete; br, ancho; qn, quinteto;

(vi) a menos que se indique de otra forma, los compuestos que contienen un átomo de carbono y/o azufre asimétrico no se resolvieron;

(vii) los intermedios no necesariamente se purificaron completamente pero sus estructuras y pureza se evaluaron mediante TLC, HPLC analítica y/o análisis por NMR y/o 30 espectrometría de masas;

(viii) a menos que se indique de otra forma, la cromatografía instantánea en columna (FCC) se llevó a cabo sobre sílice Kieselgel de Merck (Art. 9385) o en cartuchos Silicycle (40-63 μm de sílice, 4 a 330 g de peso) o en cartuchos Grace resolv (4 - 120 g) ya sea en forma manual o automatizada utilizando un sistema Isco Combi Flash Companion;

(ix) la HPLC preparativa de fase inversa (RP HPLC) se llevó a cabo en una columna en fase inversa de sílice C18, por ejemplo en una columna en fase inversa preparativa Waters 'Xterra' o 'XBridge' (5 μm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) o en una columna en fase inversa preparativa Phenomenex "Gemini" o 'AXIA' (5 μm de sílice, 110A, 21,1 mm de diámetro, 100 mm de longitud) utilizando mezclas cada vez menos polares como eluyente, por ejemplo [conteniendo 1-5% de ácido fórmico o 1-5% de hidróxido de amonio acuoso ($d = 0,88$)] como disolvente A y acetonitrilo como disolvente B o 3:1 MeOH : MeCN; un procedimiento típico sería tal como se describe a continuación: un gradiente de disolvente durante 9,5 minutos, a 25 mL por minuto, de una mezcla 85:15 (o una relación alternativa según sea necesario) de disolventes A y B respectivamente a una mezcla 5:95 de disolventes A y B;

(x) se usaron los siguientes métodos de HPLC analítica; en general, se utilizó sílice en fase inversa con una tasa de flujo de aproximadamente 1 ml/minuto y la detección se llevó a cabo mediante espectrometría de masas por electropulverización y absorbancia UV a una longitud de onda de 254 nm. La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna en fase inversa de sílice C18, en una columna en fase inversa preparativa Phenomenex "Gemini" (5 μm de sílice, 110 A, 2 mm de diámetro, 50 mm de longitud) utilizando mezclas cada vez menos polares como eluyente, por ejemplo mezclas cada vez menos polares de agua (conteniendo 0,1% de ácido fórmico o 0,1% de amoníaco) como disolvente A y acetonitrilo como disolvente B o

08

3:1 MeOH : MeCN. Un método por HPLC analítica típico sería tal como se describe a continuación: un gradiente de disolvente durante 4 minutos, a aproximadamente 1 mL por minuto, de una mezcla 95:5 de disolventes A y B respectivamente a una mezcla 5:95 de disolventes A y B;

(xi) cuando ciertos compuestos se obtuvieron como una sal de adición de ácido, por ejemplo una sal mono-clorhidrato o una sal di-clorhidrato, la estequiometría de la sal se basó en el número y la naturaleza de los grupos básicos en el compuesto, la estequiometría exacta de la sal generalmente no se determinó, por ejemplo por medio de los datos del análisis elemental;

(xii) cuando las reacciones se refieren al uso de un microondas, se utilizaron uno de los siguientes reactores de microondas: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator o CEM Explorer;

(xiii) los compuestos se purificaron mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte (SCX) utilizando una columna SCX-2 instantánea Isolute SPE (International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK);

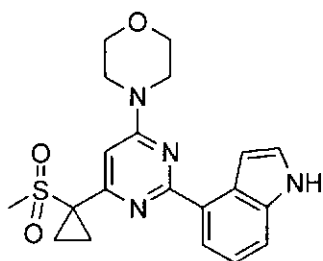
(xiv) además de las mencionadas anteriormente, se utilizaron las siguientes abreviaturas:

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DCM	diclorometano	THF	tetrahidrofurano
conc.	concentrado	<i>m/z</i>	Pico(s) de espectrometría de masas
TBAF	Fluoruro de tetra <i>n</i> -butilamonio	NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
EtOAc	acetato de etilo	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano	MeOH	metanol

MeCN	acetonitrilo	TBAB	bromuro de tetra <i>n</i> -butilamonio
h	hora(s)	EtOH	etanol

Ejemplo 1.01

4-{4-[1-(Metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol



5

Se suspendieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (82 mg, 0,12 mmol), 4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina (371 mg, 1,17 mmol), carbonato de sodio acuoso 2M (3,50 mL, 7,00 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (225 mg, 1,40 mmol) en 18% de DMF en 7:3:2 DME:agua:EtOH (8 mL) y se sellaron dentro de un tubo de microondas. La mezcla se calentó hasta alcanzar 110 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y luego se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 0,1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y luego se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (264 mg, 57%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,60 - 1,63 (2H, m), 1,71 - 1,74 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,74 - 3,78 (8H, m), 6,89 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,55 (1H, d), 8,04 - 8,06 (1H, m), 11,25 (1H, s); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 399,13.

25

De forma alternativa, el compuesto del título puede prepararse como se describe a continuación:

Se agregó tetrakis (trifenilfosfina)Pd(0) (56,1 mg, 0,05 mmol) a 4-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (200 mg, 0,61 mmol), ácido 1H-indol-4-ilborónico (195 mg, 1,21 mmol) y (tiofeno-2-carboniloxi)cobre (301 mg, 1,58 mmol) en una mezcla de dioxano (10 mL) y DMA (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M en MeOH y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 24%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,59 - 1,62 (2H, m), 1,71 - 1,74 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,76 - 3,78 (8H, m), 6,89 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,30 (1H, t), 7,45 (1H, t), 7,55 (1H, d), 8,03 - 8,05 (1H, m), 11,24 (1H, s); m/z: (ES+) MH⁺, 399,15.

La 4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina, utilizada como material de partida, puede prepararse como se describe a continuación:

a) Se disolvió 6-(clorometil)-1H-pirimidina-2,4-diona (175 g, 1,09 mol) en DMF (2 L) y luego se agregó metanosulfinato de sodio (133,5 g, 1,31 mol). La mezcla se calentó hasta alcanzar 125°C durante 2h. Después de enfriar hasta alcanzar TA, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se lavó con agua, se filtró, luego se trituro con tolueno. El sólido se filtró luego se trituro con isohehexano para proporcionar 6-(metilsulfonilmetil)-1H-pirimidina-2,4-diona (250 g), que se utilizó sin purificación adicional.

b) Se agregó 6-(metilsulfonilmetil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (132 g, 0,65 mol) a POCl₃ (1,2 L) y la mezcla se calentó hasta alcanzar reflujo durante 16h. El exceso de POCl₃ se retiró al vacío, el residuo se sometió a azeotropía con tolueno (2 x 500 mL) y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución luego se vertió lentamente en hielo (4 L) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla luego se extrajo con DCM (3 x 1 L) (se retiró material negro insoluble mediante filtración y se descartó) y EtOAc (2 x 1 L). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (51 g), que se utilizó sin purificación adicional; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 3,13 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,87 (s, 1H); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 239.

c) Se agregó trietilamina (6,78 mL) a una suspensión enfriada (-5°C) de 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (10,56 g) en DCM (230 mL). Luego se agregó gota a gota una solución de morfolina (3,85 mL) en DCM (30 mL) mientras la temperatura se mantenía por debajo de -5°C. La mezcla luego se agitó a TA durante 1h. La solución luego se lavó con agua (300 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC eluyendo con 1:1 EtOAc-DCM proporcionó 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina (6,81g) como un sólido; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 3,12 (3H, s), 3,63 (4H, s), 3,68-3,70 (4H, m), 4,45 (2H, s), 6,96 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 292.

d) Se agregó solución de NaOH (9,60 mL, 95,97 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina (2,80 g, 9,60 mmol), 1,2-dibromoetano (1,654 mL, 19,19 mmol) y TBAB (0,619 g, 1,92 mmol) en tolueno (120 mL). La solución resultante luego se calentó hasta alcanzar 60°C durante 3h. La mezcla luego se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en EtOAc (200 mL). La

solución se lavó con agua (200 mL) y luego salmuera saturada (100 mL). La solución luego se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de 0-2,5% de MeOH en DCM lo que proporcionó

4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina (2,88 g); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,49-,51 (2H, m), 1,62-1,65 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,67 (8H, d), 6,96 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 318.

La 4-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Se disolvió metil 2-(metilsulfonil)acetato (7,12 g, 46,80 mmol) en DMF (60 mL), a esto se agregó hidruro de sodio (4,08 g, 85,10 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (8,3 g, 42,55 mmol). La mezcla se agitó durante 36 horas antes de la adición de morfolina (18,53 mL, 212,74 mmol) y luego la reacción se agitó durante 1 hora a 50 °C. La reacción se aplacó con HCl 2M (100 mL) y luego se extrajo con Et_2O (3 x 100 mL). La capa orgánica se separó y luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 50 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con Et_2O bajo sonicación para proporcionar metil 2-(metilsulfonil)-2-(2-(metiltio)-6-morfolinopirimidin-4-il)acetato (8,70 g, 57%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2,46 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,70 - 3,64 (4H, m), 3,78 - 3,75 (4H, m), 3,82 (2H, s), 4,84 (1H, s), 6,49 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 362,39.

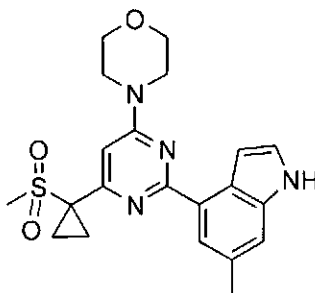
b) Se disolvió metil 2-(metilsulfonil)-2-(2-(metiltio)-6-morfolinopirimidin-4-il)acetato (0,568 g, 1,57 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (5 mL), a esto se agregó NaOH (0,189 g, 4,71 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se

enfrió y luego se filtró. El residuo se lavó con MeOH (25 mL) y se dejó secar con aire para proporcionar 4-(6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (0,460 g, 96%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2,49 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,67 - 3,62 (4H, m), 3,78 - 3,76 (4H, m), 4,12 (2H, s), 6,30 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 304,09.

c) Una solución acuosa al 50% de NaOH (1,846 mL, 34,61 mmol) se agregó a 4-(6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (210mg, 0,69 mmol), 1,2-dibromoetano (0,179 mL, 2,08 mmol) y TBAB (22,31 mg, 0,07 mmol) en tolueno (25 mL) a TA. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 horas. Se agregó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con tolueno (50 mL x 2). Las capas de tolueno se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se evaporaron para proporcionar 4-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (210 mg, 92%); m/z : (ESI+) MH^+ , 330.

Ejemplo 1.02

6-Metil-4-[4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol

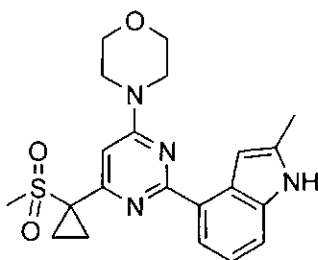


Se agregaron aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo (4,89 mg, 4,72 μmol) y triciclohexilfosfina (7,06 mg, 0,03 mmol) a 4-bromo-6-metil-1H-indol (66,1 mg, 0,31 mmol), acetato de potasio (46,3 mg, 0,47 mmol) y bis(pinacolato)diboro (88 mg, 0,35 mmol) en dioxano (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas y luego

se agregaron 4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina (100 mg, 0,31 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18,18 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (0,629 mL, 1,26 mmol); la suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con DCM. Las aguas se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 20% de NH₃ 7M/MeOH en DCM y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (1,6 mg, 1%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,61 (q, 2H), 1,72 (q, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,72 - 3,80 (m, 8H), 6,89 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); m/z: (ESI+) MH⁺, 413,68.

Ejemplo 1.03

2-Metil-4-(4-[1-(metilsulfonyl)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-1H-indol



Se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (12,94 mg, 0,02 mmol) a una solución desgasificada de 2-metil-1H-indol-4-il trifluorometanosulfonato (88 mg, 0,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (84 mg, 0,33 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8,82 mg, 0,02 mmol) y acetato de potasio (93 mg, 0,94 mmol) en dioxano (5 mL) bajo una atmósfera

de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 24 horas.

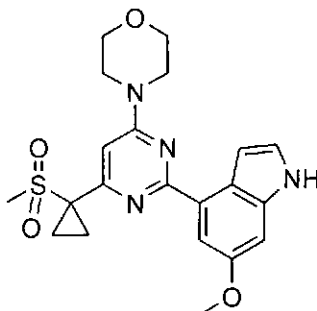
Se agregaron 4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina (100 mg, 0,31 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18,18 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (0,084 mL, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con DCM. El filtrado se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX y el producto deseado se eluyó de la columna utilizando 20% de NH₃ 7M/MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 11%); ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) 1,58 (q, 2H), 1,70 (q, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,70 - 3,75 (m, 8H), 6,85 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 11,03 (s, 1H); m/z: (ESI+) MH⁺, 413,63.

El 2-metil-1H-indol-4-il trifluorometanosulfonato, utilizado como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

Se agregaron 2,6-lutidina (0,036 mL, 0,31 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,063 mL, 0,37 mmol) a 2-metil-1H-indol-4-ol (0,046 g, 0,31 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora y la mezcla de reacción luego se diluyó con agua (5 mL). La mezcla se separó y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó para proporcionar 2-metil-1H-indol-4-il trifluorometanosulfonato que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación; m/z: (ESI-) M-H⁻, 279.

Ejemplo 1.04

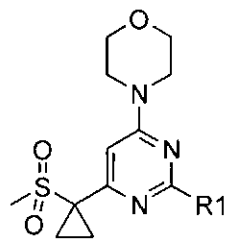
6-Metoxi-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol



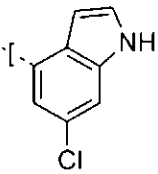
Se agregó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (49mg, 0,06mmol) a 4-bromo-6-metoxi-1H-indol (0,124g, 0,55 mmol), acetato de potasio (0,137 g, 1,40 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,254 g, 1,00 mmol) en dioxano (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se agregaron 4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina (0,127 g, 0,4 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)Pd(0) (0,046 g, 0,04 mmol) y carbonato de sodio (solución 2M) (0,800 mL, 1,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con DCM; las aguas se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 50% de NH₃ 7M/MeOH en DCM y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 50% de NH₃ 7M/MeOH en DCM y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (32 mg,

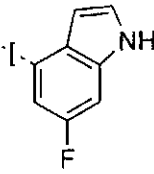
15%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1,61 (dd, 2H), 1,72 (dd, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,73 - 3,79 (m, 8H), 3,83 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 11,04 (s, 1H); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 429,3.

5 Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al método descrito para el Ejemplo 1.04, utilizando 4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina y el 4-bromoindol sustituido apropiado.



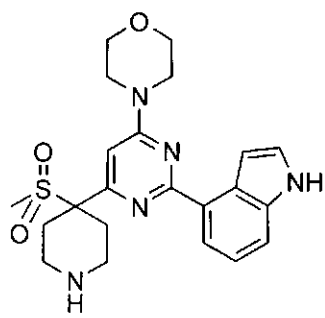
Ej. No.	R ¹	Nombre	¹ H NMR	<i>m/z</i> (ESI+) MH ⁺
1.05		4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo	1,63 (dd, 2H), 1,74 (dd, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,71 - 3,83 (m, 8H), 6,98 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,79 (d, 1H),	424,29

			8,04 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 11,86 (s, 1H)	
1.06		6-cloro-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol	1,61 (dd, 2H), 1,73 (dd, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,71 - 3,81 (m, 8H), 6,95 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,40 (s, 1H)	433,3

1.07		6-fluoro-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-il]-1H-indol	1,62 (dd, 2H), 1,73 (dd, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,72 - 3,81 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,82 (dd, 1H), 11,32 (s, 1H)	417,28
------	--	--	--	--------

Ejemplo 1.08

4-{4-[4-(Metilsulfonil)piperidin-4-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,016 g, 0,02 mmol) en una porción a *tert*-butil 4-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)piperidina-1-

5 carboxilato (1,075 g, 2,33 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (1,399 mL, 2,80 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (0,413 g, 2,57 mmol) en DME:agua 4:1 (24 mL) a 22°C. La mezcla se selló dentro de cuatro tubos de microondas separados que luego se calentaron hasta alcanzar 110 °C durante
10 1 hora en un reactor de microondas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. Las mezclas de reacción separadas se combinaron y luego se filtraron; la solución resultante se trató con HCl 4M en dioxano (4 mL) y se agitó durante toda la noche a TA. El producto bruto se purificó mediante
15 cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M/MeOH y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de
20 agua (que contenían 1% de NH₃) y 3:1 MeOH:MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0,270 g, 26%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 2,03 - 2,11 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,82 (3H, s), 2,86 (2H, s), 2,97 (2H, d), 3,78 (8H, s),
25 6,93 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,46 - 7,47 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,09 - 8,11 (1H, m), 11,29 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 442,15.

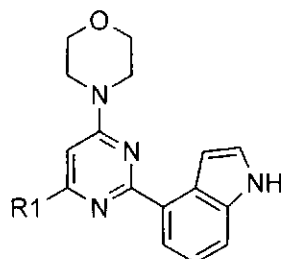
El *tert*-butil 4-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)piperidina-1-carboxilato, utilizado como
30 material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Una solución de 4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)morfolina (3 g, 10,28 mmol)

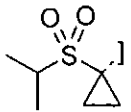
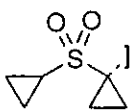
en NMP (23 mL) se trató con hidruro de sodio (1,357 g, 33,93 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos antes de tratarse con bromuro de tetrabutylamonio (4,97 g, 15,42 mmol) y N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato (3,04 g, 11,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a TA y luego se calentó hasta alcanzar 50°C durante 1 hora y luego hasta alcanzar 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta alcanzar TA y luego se aplacó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se lavó tres veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente de elución de 10% de EtOAc / DCM a 70% de EtOAc / DCM para proporcionar 4-(6-(1-bencil-4-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)morfolina (2,000 g, 43%); m/z: (ESI+) MH⁺, 451,03.

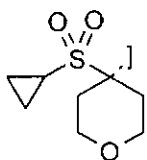
b) Se agregó gota a gota 1-cloroetil carbonoclorhidrato (0,957 mL, 8,87 mmol) a una solución de 4-(6-(bencil-4-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)morfolina en DCM (10 mL) a TA y la solución luego se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se dejó enfriar y luego se diluyó con MeOH (10 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se trató con di-terc-butyl dicarbonato (2,129 g, 9,76 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,545 mL, 8,87 mmol) y la solución se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y luego se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 10 a 50% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar terc-butyl 4-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (1,075 g, 53%); m/z: (ESI+) M-H, 459,45.

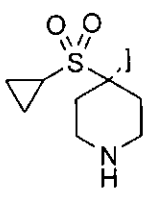
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al método descrito para el Ejemplo 1.08, utilizando el material de partida apropiado 2-cloropirimidina y ácido 1H-indol-4-ilborónico.



Ej. No.	<u>R¹</u>	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
1.09 ^a		4-{4-[4-(Metilsulfonyl)tetrahydro-2H-piran-4-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol	2,21 - 2,27 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,87 - 2,90 (2H, m), 3,24 - 3,28 (2H, m), 3,72 - 3,80 (8H, m), 3,92 - 3,97 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,26 - 7,27 (1H, m), 7,45 - 7,46 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,09 (1H, d)	443,1 4
1.10 ^b		4-{4-[1-(etilsulfonyl)ciclopropil]-6-	1,30 (3H, t), 1,60 - 1,61 (2H, m), 1,68 -	413,1 2

Ej. No.	<u>R¹</u>	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
		morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-1H-indol	1,69 (2H, m), 3,45 (2H, q), 3,74 - 3,76 (8H, m), 6,90 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,30 - 7,31 (1H, m), 7,45 - 7,46 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,04 (1H, d), 11,23 (1H, s)	
1.11 ^c		4-(4-{1-[(1-metiletil)sulfoni l]ciclopropil})-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-1H-indol	1,32 (6H, d), 1,63 - 1,67 (4H, m), 3,74 - 3,76 (8H, m), 6,91 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,33 - 7,34 (1H, m), 7,46 - 7,47 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,06 (1H, d), 11,23 (1H, s)	427,1 2
1.12 ^d		4-{4-[1-(ciclopropilsulfo nil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-1H-indol	0,95 - 1,00 (4H, m), 1,63 - 1,63 (2H, m), 1,70 - 1,72 (2H, m), 3,03 - 3,08 (1H, m),	425,1 5

Ej. No.	<u>R¹</u>	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
			3,76 (8H, s), 6,96 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,35 - 7,37 (1H, m), 7,45 - 7,47 (1H, m), 7,54 (1H, d), 8,07 - 8,10 (1H, m), 11,23 (1H, s)	
1.13 ^e		4-{4-[4-(ciclopropilsulfo- nil)tetrahidro- 2H-piran-4-il]-6- morfolin-4- il}pirimidin-2- il}-1H-indol	0,78 - 0,81 (2H, m), 0,82 - 0,88 (2H, m), 2,23 - 2,31 (2H, m), 2,96 - 3,00 (2H, m), 3,74 - 3,79 (8H, m), 3,92 - 3,97 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,31 (1H, s), 7,44 - 7,46 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,12 (1H, d), 11,24 (1H, s)	469,1 6

Ej. No.	<u>R¹</u>	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
1.14 ^f		4-{4-[4-(ciclopropilsulfonyl)piperidin-4-il]-6-morfolin-4-il}pirimidin-2-il}-1H-indol	0,75 - 0,77 (2H, m), 0,93 - 0,95 (2H, m), 2,11 - 2,19 (2H, m), 2,43 - 2,51 (2H, m), 2,87 - 2,93 (4H, m), 3,22 - 3,25 (1H, m), 3,76 - 3,78 (8H, m), 6,90 (1H, s), 7,17 (1H, t), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,43 - 7,45 (1H, m), 7,53 (1H, d), 8,11 (1H, d), 10,98 (1H, s)	468,1 9

^a La 4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonyl)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)morfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

Una solución acuosa al 50% de NaOH (6,67 mL) se agregó a
5 4-(2-cloro-6-(metilsulfonylmetil)pirimidin-4-il)morfolina (880
mg, 3,02 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (97 mg, 0,30 mmol)
y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (2099 mg, 9,05 mmol) en DCM (20
mL) a 22°C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 6
horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y las fases se
10 separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (25 mL)
y luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo

se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 0 a 40% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar

4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (698 mg, 64%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) 2,00 - 2,14 (2H, m), 2,44 - 2,47 (2H, m), 2,64 - 2,67 (2H, m), 2,85 (3H, s), 3,15 - 3,18 (2H, m), 3,65 - 3,72 (8H, m), 3,89 - 3,92 (2H, m), 7,02 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 362,04.

^b La 4-(2-cloro-6-(1-(etilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Se agregó etanosulfonato de sodio (1,026 g, 8,83 mmol) en una porción a 4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)morfolina (3 g, 8,83 mmol) en DMF (58,9 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (2 x 300 mL), tiosulfato de sodio acuoso (400 mL) y luego salmuera (400 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(2-cloro-6-(etilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)morfolina (1,310 g, 49%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) 1,28 (3H, t), 3,25 (2H, q), 3,63 - 3,71 (8H, m), 4,43 (2H, s), 6,96 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 305,98.

b) Una solución acuosa al 50% de NaOH (7 mL) se agregó a 4-(2-cloro-6-(etilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)morfolina (0,5 g, 1,81 mmol), 1,2-dibromoetano (0,156 mL, 1,81 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,058 g, 0,18 mmol) en DCM (21 mL). La suspensión resultante se agitó a 30 °C durante 18 horas y luego se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄ y

luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 20-60% de EtOAc:DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(2-cloro-6-(1-
5 (etilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina (0,309 g, 57%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6) 1,26 (3H, t), 1,50 - 1,52 (2H, m), 1,60 - 1,62 (2H, m), 3,35 (2H, q), 3,60 - 3,68 (8H, m), 6,98 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332,02.

c La 4-(2-cloro-6-(1-
10 (isopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina
utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Una solución acuosa al 50% de NaOH (3,33 mL) se agregó a 4-(2-cloro-6-(isopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)morfolina
15 (500 mg, 1,56 mmol), 1,2-dibromoetano (0,135 mL, 1,56 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (50,4 mg, 0,16 mmol) en DCM (10 mL). La suspensión resultante se agitó a 30 °C durante 24 horas y luego se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y la solución se lavó con agua (2 x 20 mL) y luego salmuera (20
20 mL) y luego se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 0 a 2% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar
25 4-(2-cloro-6-(1-(isopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina (486 mg, 90%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6) 1,28 (6H, d), 1,51 - 1,60 (4H, m), 3,57 - 3,69 (9H, m), 6,98 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 346,01.

4-(2-Cloro-6-(isopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-
30 il)morfolina utilizada como material de partida pueden prepararse como se describe en la bibliografía (Finlay, Maurice Raymond Verschoile; Morris, Jeffrey; Pike, Kurt Gordon. Morfolinopirimidine derivatives, processes for preparing them,

pharmaceutical compositions containing them and their use for treating proliferative disorders. Sol. Int. PCT WO 2008023159).

^d

La

4-(2-cloro-6-(1-

5 (ciclopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)morfolina, utilizada como material de partida, puede prepararse como se describe en la bibliografía (Morris, Jeffrey James; Pike, Kurt Gordon. Pirimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their
10 preparation. Sol. Int. PCT WO2009007748).

^e La 4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)morfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Una solución acuosa al 50% de NaOH (6,67 mL) se agregó
15 a 4-(2-cloro-6-(ciclopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)morfolina (700 mg, 2,20 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (71,0 mg, 0,22 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1533 mg, 6,61 mmol) en DCM (20 mL) a 22°C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 horas y luego se diluyó con agua (50 mL) y las
20 fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (25 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se
25 evaporaron para proporcionar 4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (557 mg, 65%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) 0,72 - 0,75 (2H, m), 0,87 - 0,92 (2H, m), 2,12 - 2,17 (2H, m), 2,65 - 2,69 (2H, m), 3,12 - 3,18 (2H, m), 3,63 - 3,64 (8H, m), 3,83 -
30 3,87 (2H, m), 7,04 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 388,08.

La 4-(2-cloro-6-(ciclopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)morfolina, utilizada como material de partida, puede prepararse como se describe en la bibliografía (Morris, Jeffrey

James; Pike, Kurt Gordon. Pirimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their preparation. Sol. Int. PCT WO2009007748).

^f El terc-butil 4-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-(ciclopropilsulfonil)piperidina-1-carboxilato, utilizado como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

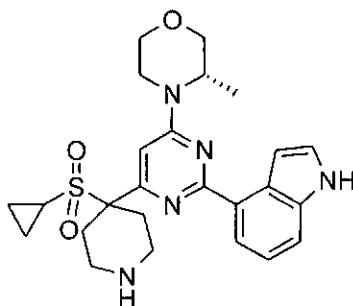
a) Una solución de 4-(2-cloro-6-(ciclopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)morfolina (1 g, 3,15 mmol) en NMP (9 mL) se trató con hidruro de sodio (0,415 g, 10,38 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos antes de tratarse con bromuro de tetrabutilamonio (1,522 g, 4,72 mmol) y N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato (0,930 g, 3,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a TA y luego se calentó hasta alcanzar 50°C durante 1 hora y luego se calentó hasta alcanzar 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta alcanzar TA y la mezcla se aplacó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un gradiente de elución de 10% de EtOAc / DCM a 70% de EtOAc / DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar 4-(6-(1-bencil-4-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)morfolina (0,574 g, 38%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) 0,75 - 0,77 (2H, m), 0,93 - 0,95 (2H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 2,11 - 2,19 (2H, m), 2,53 - 2,56 (1H, m), 2,71 (2H, s), 2,79 - 2,82 (4H, m), 3,66 - 3,68 (8H, m), 7,00 (1H, s), 7,24 - 7,34 (5H, m); m/z: (ESI+) MH⁺, 477,13.

b) Se agregó gota a gota 1-cloroetil carbonoclorhidrato (0,260 mL, 2,41 mmol) a una solución de 4-(6-(1-bencil-4-

(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)morfolina (574 mg, 1,20 mmol) en DCM (10 mL) a TA. La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se dejó enfriar y se diluyó con MeOH (10 mL). La mezcla se dejó reposar
5 tres días y luego se trató con di-*terc*-butil dicarbonato (578 mg, 2,65 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,419 mL, 2,41 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y la mezcla se lavó con agua (50 mL) y luego con una solución de salmuera acuosa saturada (50 mL). La
10 capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 10 a 50% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar *terc*-butil 4-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-(ciclopropilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (267 mg, 46%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 0,77 - 0,78 (2H, m), 0,94 - 0,97 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,97 - 2,00 (2H, m), 2,54 - 2,57 (3H, m), 2,81 - 2,84 (2H, d), 3,69 (8H, s), 3,93 - 3,97 (2H, m), 7,01 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 487,09.

Ejemplo 2.01

4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol



Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
25 (42,1 mg, 0,06 mmol), *terc*-butil 4-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-ciclopropilsulfonilpiperidina-1-carboxilato (301 mg, 0,6 mmol), solución de Na₂CO₃ (1,8 mL, 2M, 3,60 mmol) y ácido 1H-indol-4-

ilborónico (116 mg, 0,72 mmol) en 18% de DMF en 7:3:2 DME-agua-EtOH (10 mL) se calentó hasta alcanzar 110°C durante 1h en un reactor de microondas. La mezcla se purificó utilizando una columna SCX, eluyendo con NH₃ 7M en MeOH. Las fracciones
5 apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en HCl 4M en dioxano y la solución se agitó a TA durante 1h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título; (27,0 mg, 9%); ¹H NMR: 0,78-0,90 (4H, m),
10 1,27 (3H, d), 1,88-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t), 2,40-2,48 (1H, m), 2,62-2,82 (1H, m), 3,18 (2H, t), 3,33-3,42 (2H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,69-3,73 (1H, m), 3,83 (1H, d), 4,02-4,06 (1H, m), 4,30 (1H, d), 4,65 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,56 (1H, d), 8,12-8,15 (1H, m),
15 11,29 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 482,82.

El *terc*-butil 4-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-ciclopropilsulfonilpiperidina-1-carboxilato, utilizado como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

20 a) Se agregó ciclopropanosulfinato de sodio (381 mg, 2,97 mmol) en una porción a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (700 mg, 1,98 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La suspensión resultante se calentó hasta alcanzar 90°C durante 3h. La mezcla luego se concentró al vacío
25 y el residuo se disolvió en DCM (50 mL). Se agregó agua (50 mL) y las fases se separaron. La porción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC, utilizando un gradiente de 0-40% de EtOAc en DCM proporcionó 2-cloro-4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (458 mg); ¹H NMR: 0,95-0,98 (2H, m), 1,02-1,06 (2H, m), 1,18-1,23 (3H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 3,19-3,25 (1H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,92-

3,96 (2H, m), 4,30 (1H, s), 4,48 (2H, s), 6,92 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332.

b) Se agregó NaH (0,796 g, 19,89 mmol) a una solución de 2-cloro-4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (2 g, 6,03 mmol) en NMP (18 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se agregaron TBAB (2,91 g, 9,04 mmol) y *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato (1,781 g, 6,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla luego se calentó hasta alcanzar 50°C durante 1h luego hasta alcanzar 80°C durante 1,5h. Después de enfriar hasta alcanzar TA la reacción se aplacó mediante la adición de solución de NH_4Cl saturada. La mezcla luego se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC utilizando un gradiente de 10-70% de EtOAc en DCM proporcionó 4-(1-bencil-4-ciclopropilsulfonil-piperidin-4-il)-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (2,23 g); ^1H NMR: ($CDCl_3$) 0,92-0,96 (2H, m), 0,97-1,02 (2H, m), 1,32 (3H, d), 1,92-2,00 (2H, m), 2,24-2,31 (1H, m), 2,40-2,49 (2H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 2,88-2,92 (2H, m), 3,29 (1H, dt), 3,40 (2H, s), 3,55 (1H, dt), 3,70 (1H, dd), 3,79 (1H, d), 3,98-4,09 (2H, m), 4,28 (1H, bs), 6,63 (1H, s), 7,21-7,33 (5H, m); m/z : (ESI+) MH^+ , 491 y 493.

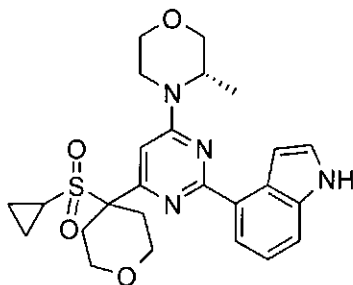
c) Se agregó 1-cloroetil cloroformoato (0,971 mL, 9,00 mmol) a una solución de 4-(1-bencil-4-ciclopropilsulfonilpiperidin-4-il)-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (2,21 g, 4,50 mmol) en DCM (15 mL). La solución se calentó hasta alcanzar reflujo durante 1,5h. La mezcla luego se diluyó con MeOH (15 mL) y el calentamiento continuó durante 2h. Luego se agregaron di-*terc*-butil dicarbonato (2,16 g, 9,90 mmol) y DIPEA (1,6 mL, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1h. La mezcla luego se dividió entre DCM y agua y las fases se separaron. La porción

orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante FCC utilizando un gradiente de 10-30% de EtOAc en DCM proporcionó terc-butil 4-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]-4-ciclopropilsulfonilpiperidina-1-carboxilato (1,9 g); ¹H NMR: (CDCl₃) 0,93-1,00 (4H, m), 1,32 (3H, d), 1,44 (9H, s), 2,19-2,30 (3H, m), 2,62-2,80 (4H, m), 3,29 (1H, dt), 3,55 (1H, dt), 3,69 (1H, dd), 3,79 (1H, d), 3,95-4,37 (5H, m), 6,65 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 501 y 503.

10

Ejemplo 2.02

4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol



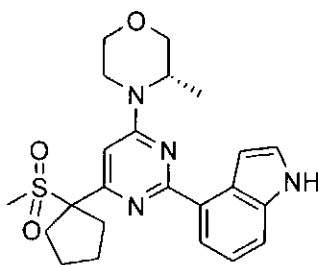
Se preparó de forma similar a la descrita para el Ejemplo 2.01 comenzando a partir de (S)-4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (300 mg, 0,75 mmol) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 4%); ¹H NMR: 0,77 - 0,82 (2H, m), 0,88 - 0,89 (2H, m), 1,27 (3H, d), 2,25 - 2,32 (2H, td), 2,95 (1H, dd), 3,27 - 3,32 (4H, m), 3,35 (1H, d), 3,53 (1H, td), 3,69 - 3,73 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,95 (2H, t), 4,01 (1H, dd), 4,29 (1H, d), 4,63 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,55 (1H, d), 8,11 - 8,14 (1H, m), 11,24 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 483,37.

La (S)-4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina, utilizada como material de partida, puede prepararse como se describe en la bibliografía (Morris, Jeffrey James; Pike, Kurt Gordon.

Pirimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their preparation. Sol. Int. PCT (2009), WO2009007748).

Ejemplo 2.03

5 4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopentil]pirimidin-2-il]-1H-indol



Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (42,1 mg, 0,06 mmol), 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonilciclopentil)-pirimidina (216 mg, 0,6 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (116 mg, 0,72 mmol) en 18% de DMF en 7:3:2 DME-agua-EtOH (10 mL) se calentó hasta alcanzar 110°C durante 1h en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta alcanzar TA, la mezcla se purificó utilizando una columna SCX, eluyendo con NH₃ 7M en MeOH. La purificación adicional mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (55 mg, 21%); ¹H NMR: 1,28 (3H, d), 1,60-1,65 (2H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 2,48-2,55 (2H, m), 2,77-2,86 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,30-3,35 (1H, m), 3,51-3,58 (1H, m), 3,68-3,71 (1H, m), 3,81 (1H, d), 4,00-4,04 (1H, m), 4,26 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,35 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,55 (1H, d), 8,12-8,14 (1H, m), 11,26 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 441,75.

La 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonilciclopentil)pirimidina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Se agregó trietilamina (17,4 mL, 0,13 mol) a una solución enfriada (-5°C) de DCM de 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (30 g, 0,13 mol). Una solución

de DCM de (3S)-3-metilmorfolina luego se agregó gota a gota, mientras la temperatura se mantenía por debajo de -5°C. El baño de enfriamiento luego se retiró y la mezcla se agitó durante 1h. La mezcla luego se calentó hasta alcanzar reflujo durante 2h. La mezcla luego se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-pirimidina (19,3 g); ^1H NMR: 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); m/z : (ESI+) MH^+ , 306.

De forma alternativa 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-pirimidina pueden prepararse mediante el siguiente método:

se agregó metanosulfonato de sodio (11,75 g, 115,11 mmol) en una porción a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (37 g, 104,64 mmol), en MeCN (900 mL) y la solución resultante se agitó a 85°C durante 24h y luego se enfrió hasta alcanzar TA. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió nuevamente en DCM (500ml), se lavó con agua (3x100ml) y salmuera (100ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC utilizando un gradiente de 0-30% de EtOAc en DCM proporcionó 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-

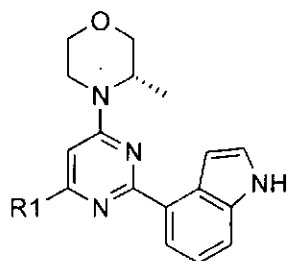
(metilsulfonilmetil)pirimidina (22 g) como un sólido.

b) Se agregó TBAB (0,495 g, 1,54 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (4,7 g, 15,37 mmol), 1,4-dibromobutano (1,84 mL, 15,37 mmol) y NaOH acuoso (30 mL, 368,9 mmol) en DCM (150 mL). La mezcla resultante se calentó hasta alcanzar 40°C durante 6h. La mezcla luego se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con agua (100 mL). La solución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC

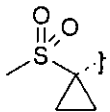
utilizando un gradiente de 5-50% de EtOAc en isohexano proporcionó

2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonilciclopentil)pirimidina (3,90 g); ¹H NMR: 1,20 (3H, d), 1,50-1,60 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 2,30-2,41 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,20 (1H, dd), 3,45 (1H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,71 (1H, d), 3,94 (1H, dd), 4,0-4,10 (1H, m), 4,42 (1H, s), 6,89 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 360.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al método descrito para el Ejemplo 2.03, utilizando el derivado de 2-cloro pirimidina apropiado y ácido 1H-indol-4-ilborónico.



Ej. No.	R ¹	Nombre	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
2.04 ^a		4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol	1,28 (3H, d), 2,23-2,34 (2H, m), 2,68-2,71 (1H, m), 2,86-2,91 (4H, m), 3,20-3,25 (3H, m), 3,54-3,57 (1H, m), 3,69-3,73 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,94 - 4,05 (3H, m), 4,31 (1H, d), 4,64 (1H, d), 6,93 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,28 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,55 (1H, d), 8,10-8,12 (1H, m), 11,26 (1H, s)	457,77

Ej. No.	R ¹	Nombre	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
2.05 ^b		4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)-ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol [#]	1,28 (3H, d), 1,61-1,63 (2H, m), 1,71-1,73 (2H, m), 3,25-3,30 (4H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 3,69 (1H, d), 3,79-3,82 (1H, m), 4,02-4,05 (1H, m), 4,18-4,22 (1H, m), 4,57-4,59 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,29-7,31 (1H, m), 7,44-7,46 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,04 (1H, d), 11,25 (1H, s)	413,1 2

[#] HPLC Quiral: (Sistema HP1100 4, columna 5µm Chiralpak AS-H (250mm x 4,6mm) eluyendo con iso-Hexano/EtOH/TEA 60/40/0,1) Rf, 11,817 >99%.

^a La 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metilsulfoniloxan-4-il)pirimidina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

Se agregó *terc*-butóxido de sodio (1,38 g, 14,39 mmol) en porciones durante un período de 10 minutos a una mezcla enfriada (0°C) de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (2,00 g, 6,54 mmol) y bis(2-bromoetil) Et₂O (2,055 mL, 16,35 mmol) en DMF (75 mL). La solución resultante se dejó entibiar hasta alcanzar TA y se agitó durante 7h. Se agregó más *terc*-butóxido de sodio (629 mg, 6,54 mmol) en porciones y la solución luego se agitó a TA durante 45h más. La mezcla luego se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (200 mL). La solución se lavó con agua (2 x 200 mL) y luego salmuera saturada (100 mL). La solución luego se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación

mediante FCC utilizando un gradiente de 40-100% de EtOAc en isohexano y cristalización utilizando EtOAc e isohexano proporcionó

2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metilsulfoniloxan-4-il)pirimidina (1,42 g); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1,34 (3H, d), 2,50 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,33 (3H, m), 3,56 (1H, ddd), 3,71 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 4,01 (4H, m), 4,31 (1H, bs), 6,62 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 376 y 378.

^b La 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonilciclopropil)-pirimidina utilizada como material de partida se preparó como se describe a continuación:

i) Se disolvió 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)-pirimidina (1,2 g, 3,9 mmol) en DMF (20 mL). Se agregó terc-butoxido de sodio (755 mg, 7,85 mmol) a la mezcla, seguido por dibromoetano (738 mg, 3,9 mmol). La mezcla se agitó durante 4h y luego se calentó hasta alcanzar 60°C durante toda la noche. Luego se agregó más terc-butoxido de sodio (378 mg, 3,9 mmol), seguido por dibromoetano (369 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se mantuvo a 60°C durante 24h más. Luego se agregó DCM (20 mL) y la solución se lavó con HCl acuoso 2M (20 mL). La solución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante FCC utilizando un gradiente de 0-50% de EtOAc en DCM proporcionó 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonilciclopropil)-pirimidina (400 mg, 31%); $^1\text{H NMR}$: 1,22 (d, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 6,93 (s, 1H); m/z : (ESI+) MH^+ 332.

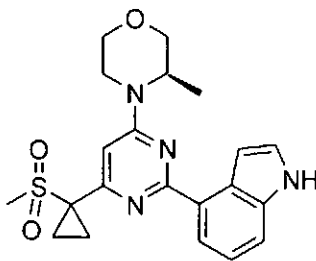
De forma alternativa, 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonil-ciclopropil)pirimidina, puede prepararse como se describe a continuación:

se agregó NaOH (solución al 50% p/p, 115 g, 2,878 mol) a 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (16 g, 52,33 mmol), 1,2-

dibromoetano (13,53 mL, 156,98 mmol) y TBAB (1,687 g, 5,23 mmol) en tolueno (128 mL). La suspensión resultante se agitó durante 4h. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con tolueno. Los extractos de tolueno se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante FCC utilizando un gradiente de 0-20% de EtOAc en DCM proporcionó 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonil-ciclopropil)pirimidina (13 g) como un sólido.

Ejemplo 3.01

10 4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol



Se suspendieron bis(trifenilfosfina)paladio cloruro (1,692 g, 2,41 mmol), (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (8,00 g, 24,11 mmol), ácido 1H-indol-4-ilborónico (4,27 g, 26,52 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2M (36,2 mL, 72,33 mmol) en DME:agua 4:1 (170 mL) y se calentó hasta alcanzar 90 °C durante toda la noche. La DME se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con agua (2 x 100 mL), los orgánicos se separaron, se filtraron a través de una almohadilla de Celite y se concentraron al vacío sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0-25% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron en una C18 en fase inversa de sílice. El producto

bruto se purificó mediante fase inversa utilizando una columna de HP C18 de 415g utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se recogió en MeOH seco y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando una goma. La goma se disolvió en DCM (500 mL), se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y se dejó agitar a TA durante toda la noche. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (5,10 g, 51%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,29 (3H, d), 1,57 - 1,64 (2H, m), 1,68 - 1,78 (2H, m), 3,24-3,31 (1H, td), 3,29 (3H, s), 3,51 (1H, td), 3,67 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 3,93 - 4,06 (1H, dd), 4,21 (1H, d), 4,61 (1H, bs), 6,85 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,56 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 11,25 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 413,12. HPLC Quiral: (Sistema HP1100 4, columna 5µm Chiralpak AS-H (250mm x 4,6mm) eluyendo con iso-Hexano/EtOH/TEA 60/40/0,1) R_f, 8,815 >99%.

La (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Se agregaron (R)-3-metilmorfolina (7,18 g, 71,01 mmol) y trietilamina (12,87 mL, 92,31 mmol) a metil 2,4-dicloropirimidina-6-carboxilato (14,70 g, 71,01 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas. Se agregó agua (100 mL), las capas se separaron y se extrajeron con DCM (5 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y el residuo se trituró con Et₂O para proporcionar (R)-metil 2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidina-4-carboxilato (14,77 g, 77%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,33 - 1,37 (3H, d), 3,31 - 3,38 (1H, m), 3,52

- 3,59 (1H, m), 3,68 - 3,72 (1H, m), 3,79 - 3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,02 - 4,05 (1H, m), 4,12 (1H, br s), 4,37 (1H, br s), 7,16 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 272,43.

Las aguas se concentraron sobre sílice y se purificaron
5 mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 20 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-metil 2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidina-4-carboxilato (1,659 g, 9%); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,33 - 1,37 (3H, d), 3,31
10 - 3,38 (1H, m), 3,52 - 3,59 (1H, m), 3,68 - 3,72 (1H, m), 3,79 - 3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,02 - 4,05 (1H, m), 4,12 (1H, br s), 4,37 (1H, br s), 7,16 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 272,43.

b) Se agregó gota a gota borohidruro de litio, 2M en THF (18 mL, 36,00 mmol) a (R)-metil 2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidina-4-carboxilato (16,28 g, 59,92 mmol)
15 en THF (200 mL) a 0°C durante un período de 20 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se dejó entibiar hasta alcanzar TA y se agitó durante otras 18 horas. Se agregó agua (200 mL) y el THF se
20 evaporó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y luego se evaporaron para proporcionar (R)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)MeOH (14,54 g, 100%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación; ^1H NMR (400 MHz,
25 $CDCl_3$) 1,32 (3H, d), 2,65 (1H, br s), 3,25 - 3,32 (1H, m), 3,51 - 3,57 (1H, m), 3,67 - 3,70 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98 - 4,09 (2H, m), 4,32 (1H, br s), 4,59 (2H, s), 6,44 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 244,40.

c) Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (4,62
30 mL, 59,67 mmol) a (R)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)MeOH (14,54 g, 59,67 mmol) y trietilamina (8,32 mL, 59,67 mmol) en DCM (250 mL) a 25 °C durante un período de 5 minutos. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 90 minutos. La

mezcla de reacción se aplacó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar (R)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metil

5 metanosulfonato (20,14 g, 105%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,33 (3H, d), 3,13 (3H, s), 3,27 - 3,34 (1H, m), 3,51 - 3,57 (1H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,99 - 4,03 (2H, m), 4,34 (1H, br s), 5,09 (2H, d), 6,52 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺,
10 322,39.

d) Se agregó yoduro de litio (17,57 g, 131,27 mmol) a (R)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metil metanosulfonato (19,2 g, 59,67 mmol) en dioxano (300 mL) y se calentó hasta alcanzar 100 °C durante 2 horas bajo nitrógeno.
15 La mezcla de reacción se aplacó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con solución de bisulfito de sodio 2M (400 mL), agua (400 mL), salmuera (400 mL) se secaron sobre MgSO₄ y luego se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar
20 (R)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (13,89 g, 66%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,32 (3H, d), 3,24 - 3,32 (1H, m), 3,51 - 3,58 (1H, m), 3,67 - 3,71 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98 - 4,02 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,29 (1H, s), 6,41 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺ 354,31.

25 Las aguas madre se concentraron y se trituraron con Et₂O para proporcionar una cosecha adicional de (R)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2,46 g, 12%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,32 (3H, d), 3,24 - 3,32 (1H, m), 3,51 - 3,58 (1H, m), 3,67 - 3,71 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98 - 4,02
30 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,29 (1H, s), 6,41 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 354,31.

e) Se agregó metanosulfinato de sodio (4,64 g, 45,48 mmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-

metilmorfolina (13,4 g, 37,90 mmol) en DMF (100 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (2 x 100 mL), tiosulfato de sodio ac (50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se
5 concentró al vacío. El residuo se trituroó con MeOH para proporcionar un sólido que se secó al vacío para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (7,3 g, 63%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,21 (3H, d), 3,12 (3H, s), 3,24 (1H, t), 3,42 - 3,49 (1H, td), 3,58 -
10 3,62 (1H, m), 3,74 (1H, d), 3,93 -4,40 (3H, m), 4,47 (2H, s), 6,94 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺ 306,05.

Las aguas madre se purificaron mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 40 a 90% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se
15 combinaron y se evaporaron para proporcionar una cosecha adicional de (R)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2,0 g, 17%); m/z: (ESI+) MH⁺ 306,12.

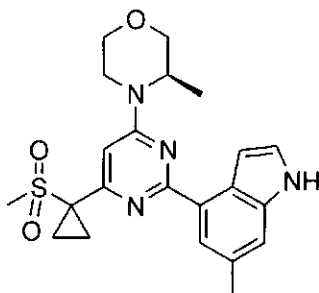
f) Una solución acuosa al 50% de NaOH (42 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-
20 metilmorfolina (12,11 g, 39,60 mmol), 1,2-dibromoetano (3,41 mL, 39,60 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (1,277 g, 3,96 mmol) en tolueno (120 mL). La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas y luego se agregó una porción adicional de 1,2-dibromoetano (1 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora
25 más. Se agregó EtOAc (200 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La mezcla de reacción se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituroó con MeOH para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(1-
30 (metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (9,65 g, 73%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,21 (3H, d), 1,48 - 1,54 (2H, m), 1,61 - 1,67 (2H, m), 3,16 - 3,25 (1H, td), 3,19 (3H, s), 3,44 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,93 (1H,

dd), 3,98 - 4,10 (1H, m), 4,41 (1H, s), 6,93 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332,44.

Las aguas madre de MeOH se redujeron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 10 a 50% de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2,16 g, 16%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1,21 (3H, d), 1,49 - 1,54 (2H, m), 1,59 - 1,68 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,16 - 3,25 (1H, td), 3,44 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,71 (1H, d), 3,93 (1H, dd), 4,04 (1H, bs), 4,41 (1H, bs), 6,93 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332,44.

Ejemplo 3.02

6-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-indol}



Se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6,54 mg, 7,14 μ mol) y triciclohexilfosfina (10,68 mg, 0,04 mmol) a 4-bromo-6-metil-1H-indol (100 mg, 0,48 mmol), acetato de potasio (70,1 mg, 0,71 mmol) y bis(pinacolato)diboro (133 mg, 0,52 mmol) en dioxano (5 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 3 horas. Se agregaron (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (158 mg, 0,48 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (27,5 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (0,952 mL, 1,90 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. La

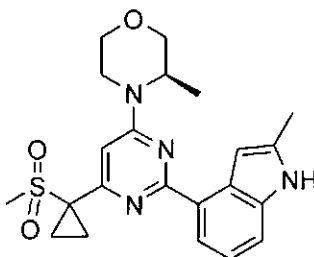
mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto se eluyó de la columna utilizando 20% de NH₃ 7M/MeOH en DCM; las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 25%);

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,28 (3H, d), 1,59-1,64 (2H, m), 1,70-1,74 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,22-3,27 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,52 (1H, td), 3,67 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 4,02 (1H, dd), 4,18-4,26 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,21-7,24 (1H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,87 (1H, s), 11,08 (1H, s); m/z:

15 (ESI+) MH⁺ 427,19.

Ejemplo 3.03

2-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol



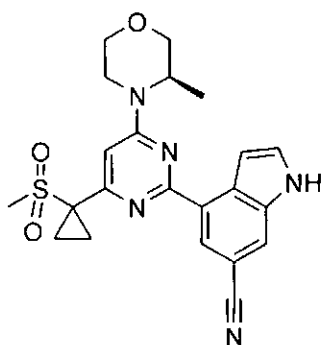
20 Se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (17,68 mg, 0,02 mmol) a una solución desgasificada de 2-metil-1H-indol-4-il trifluorometanosulfonato (120 mg, 0,43 mmol), bis(pinacolato)diboro (115 mg, 0,45 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (12,04 mg, 0,02 mmol) y acetato de

25 potasio (127 mg, 1,29 mmol) en dioxano (5 mL) bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 horas. Se agregaron (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (143 mg, 0,43 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (24,83

mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (1,000 mL, 2 mmol) y el calentamiento continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 20% de NH₃ 7M/MeOH en DCM y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 22%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,29 (3H, d), 1,63-1,59 (2H, m), 1,74-1,70 (2H, m), 2,44 (3H, s), 3,27-3,23 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,52 (1H, td), 3,66 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 4,02 (1H, dd), 4,24-4,16 (1H, m), 4,65-4,58 (1H, m), 6,82 (1H, s), 7,02-7,00 (1H, m), 7,10 (1H, t), 7,40 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 11,07 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺ 427,19.

Ejemplo 3.04

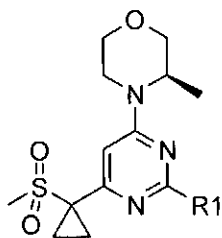
4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo

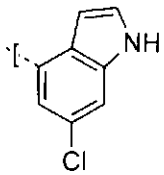
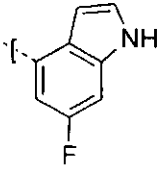


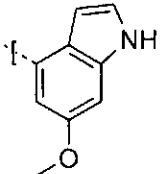
Se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (45,1 mg, 0,06 mmol) a 4-bromo-1H-indol-6-carbonitrilo (100 mg, 0,45 mmol), acetato de potasio (81 mg, 0,82 mmol) y bis(pinacolato)diboro (125 mg, 0,49 mmol) en dioxano (5 mL)

bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 3 horas. Se agregaron (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (136 mg, 0,41 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (47,5 mg, 0,04 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (0,823 mL, 1,65 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 20% de NH₃ 7M/MeOH en DCM; las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 67%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,29 (3H, d), 1,61-1,65 (2H, m), 1,71-1,76 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,27-3,29 (1H, m), 3,53 (1H, td), 3,67 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 4,02 (1H, dd), 4,23 (1H, d), 4,57-4,65 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,44-7,47 (1H, m), 7,79 (1H, t), 8,03-8,05 (1H, m), 8,27 (1H, d), 11,86 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺ 438,17.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al método descrito para el Ejemplo 3.04, utilizando (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina y el 4-bromoindol sustituido apropiado.

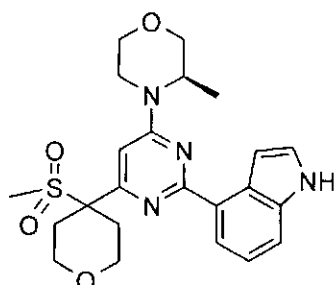


Ej. No.	R ¹	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI +) MH ⁺
3.05		6-cloro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol	1,29 (3H, d), 1,60-1,64 (2H, m), 1,71-1,75 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,27-3,30 (1H, m), 3,53 (1H, td), 3,67 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 4,01 (1H, dd), 4,20 (1H, d), 4,55-4,64 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,32 (1H, t), 7,52 (1H, t), 7,59 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 11,40 (1H, s)	447,1 3
3.06		6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol	1,28 (3H, d), 1,60-1,65 (2H, m), 1,71-1,76 (2H, m), 3,24-3,29 (4H, m), 3,53 (1H, td), 3,67 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 4,01 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,55-4,65 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,31-7,34 (1H,	431,1 2

Ej. No.	R ¹	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI +) MH ⁺
			m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,47 (1H, t), 7,83 (1H, dd), 11,32 (1H, s)	
3.07		6-metoxi-4-{4- [(3R)-3- metilmorfolin-4- il]-6-[1- (metilsulfonil)cicl opropil]pirimidin- 2-il}-1H-indol	1,28 (3H, d), 1,60-1,63 (2H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 3,23- 3,29 (4H, m), 3,52 (1H, td), 3,67 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 3,83 (3H, s), 4,02 (1H, dd), 4,20 (1H, d), 4,57-4,64 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,70 (1H, d), 11,04 (1H, s)	443,1 4

Ejemplo 3.08

4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-
(metilsulfonil) tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-
indol



metilmorfolina (268mg, 0,71 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,428 mL, 0,86 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (126 mg, 0,78 mmol) en DME:agua 4:1 (10 mL) a 22°C y se sellaron dentro de un tubo de microondas. La mezcla se calentó hasta alcanzar 110 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y luego se enfrió hasta alcanzar TA. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M/MeOH y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y luego se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% amoníaco) y 3:1 MeOH:MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se purificaron mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M/MeOH. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (111 mg, 34%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,40- 1,41 (3H, sm), 2,55 - 2,63 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,80 - 2,82 (2H, m), 3,38 - 3,53 (3H, m), 3,62 - 3,69 (1H, m), 3,78 - 3,89 (2H, m), 4,05 - 4,11 (3H, m), 4,23 (1H, d), 4,53 - 4,55 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,28 - 7,40 (3H, m), 7,53 -

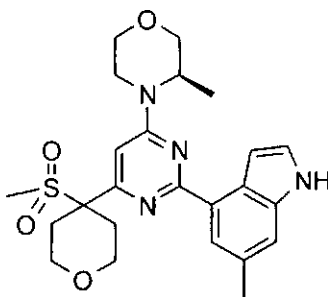
7,56 (1H, m), 8,20 - 8,22 (1H, m), 8,56 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 457,14.

La (R)-4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como material
5 de partida, se preparó como se describe a continuación:

Una solución acuosa al 50% de NaOH (6,67 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (380 mg, 1,24 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (40,1 mg, 0,12 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (721 mg, 3,11 mmol) en DCM (20 mL) a 22°C. La mezcla resultante se agitó
10 a 20 °C durante 6 horas y luego se agregó DCM (50 mL). La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico,
15 utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH_3 7M/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (268 mg, 57%); m/z : (ESI+) MH^+ , 376,10.
20

Ejemplo 3.09

6-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol



25

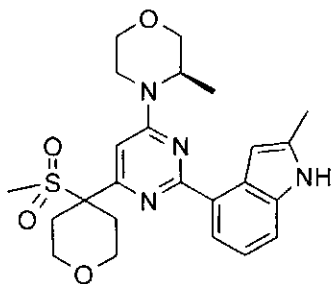
Se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (7,32 mg, 8,00 μ mol) y triciclohexilfosfina (11,96 mg, 0,04 mmol) a 4-bromo-6-metil-1H-indol (112mg, 0,53 mmol), acetato de potasio

(78 mg, 0,80 mmol) y bis(pinacolato)diboro (149 mg, 0,59 mmol) en dioxano (8 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 6 horas. Se agregaron (R)-4-(2-cloro-6-

5 metilmorfolina (200 mg, 0,53 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30,8 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (1,066 mL, 2,13 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro PTFE de
10 whatman de 0,45um y un cartucho SPE PL-Thiol MP. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el
15 compuesto del título (65 mg, 26%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, d), 2,22 - 2,29 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,87 (3H, s), 2,90 (2H, s), 3,26 - 3,28 (3H, m), 3,30 (1H, s), 3,52 - 3,59 (1H, m), 3,69 - 3,72 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,93 - 3,99 (2H, m), 4,01 - 4,05 (1H, m), 4,31 (1H, d), 4,62 - 4,64 (1H, m),
20 6,92 (1H, s), 7,18 (1H, t), 7,34 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,91 - 7,91 (1H, m), 11,12 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 471,20.

Ejemplo 3.10

2-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-
(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-
25 indol

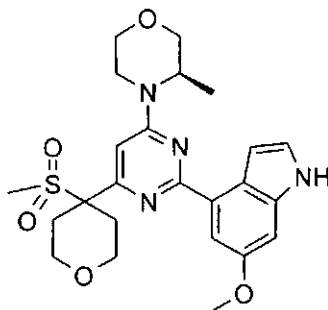


Se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (11,78 mg, 0,01 mmol) a una solución desgasificada de

2-metil-1H-indol-4-il trifluorometanosulfonato (80 mg, 0,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (76 mg, 0,30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8,03 mg, 0,01 mmol) y acetato de potasio (84 mg, 0,86 mmol) en dioxano (5 mL) bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 horas. Se agregaron (R)-4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (108 mg, 0,29 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (16,55 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (1,000 mL, 2 mmol) y el calentamiento continuó durante 24 horas. La mezcla se filtró y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 30%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,40 (3H, d), 2,52 (3H, s), 2,54 - 2,62 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,79 (2H, d), 3,38 - 3,52 (3H, m), 3,63 - 3,69 (1H, m), 3,78 - 3,88 (2H, m), 4,05 - 4,11 (3H, m), 4,20 - 4,26 (1H, m), 4,53 - 4,55 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,19 (1H, t), 7,42 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,14 - 8,16 (1H, m); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 471.

Ejemplo 3.11

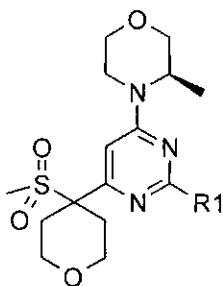
6-Metoxi-4-(4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol

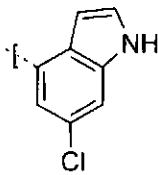
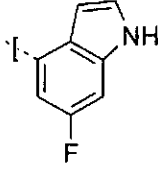


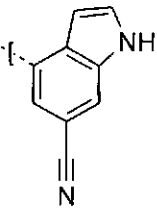
Se agregó complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano

(40,6 mg, 0,06 mmol) a una solución desgasificada de 4-bromo-6-metoxi-1H-indol (84 mg, 0,37 mmol), acetato de potasio (54,5 mg, 0,56 mmol) y bis(pinacolato)diboro (103 mg, 0,41 mmol) en dioxano (5 mL) bajo nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 3 horas. Se agregaron (R)-4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (139 mg, 0,37 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (21,38 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (0,740 mL, 1,48 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro PTFE de whatman de 0,45µm y un cartucho SPE PL-Thiol MP. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 14%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,40 (3H, d), 2,54 - 2,62 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,79 (2H, d), 3,37 - 3,52 (3H, m), 3,62 - 3,68 (1H, m), 3,78 - 3,88 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,04 - 4,11 (3H, m), 4,22 (1H, d), 4,51- 4,55 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,05 - 7,06 (1H, m), 7,23 - 7,24 (1H, m), 7,28 - 7,30 (1H, m), 7,89 (1H, d), 8,23 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 487,20.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al método descrito para el Ejemplo 3.11, utilizando (R)-4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina y el 4-bromoindol sustituido apropiado.



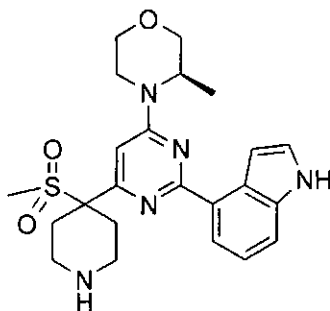
Ej. No.	R ¹	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
3.12		6-cloro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol	1,41 (3H, d), 2,54 - 2,60 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,77 (2H, d), 3,36 - 3,50 (3H, m), 3,61 (1H, t), 3,75 - 3,89 (2H, m), 3,99 - 4,10 (3H, m), 4,22 (1H, d), 4,49- 4,53 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,34 - 7,36 (2H, m), 7,50 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,31 (1H, s)	491,15
3.13		6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol	1,40 (3H, s), 2,55 - 2,64 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,78 (2H, d), 3,38 - 3,51 (3H, m), 3,62 - 3,69 (1H, m), 3,78 - 3,82 (1H, m), 3,88 (1H, d), 4,05 - 4,12 (3H,	475,19

Ej. No.	R ¹	Nombre	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
			m), 4,21 (1H, d), 4,50 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,22 - 7,25 (1H, m), 7,32 - 7,37 (2H, m), 7,95 - 7,99 (1H, m), 8,32 (1H, s)	
3.14		4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo	1,41 (3H, d), 2,57 - 2,64 (2H, m), 2,72 (3H, s), 2,74 - 2,79 (2H, m), 3,39 - 3,50 (3H, m), 3,63 - 3,71 (1H, m), 3,79 - 3,82 (1H, m), 3,89 (1H, d), 4,07 - 4,14 (3H, m), 4,21 (1H, d), 4,50 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,45 - 7,50 (1H, m), 7,52 - 7,59 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,44 (1H, s)	482,19

Ej. No.	R ¹	<u>Nombre</u>	¹ H NMR	m/z (ESI+) MH ⁺
			d), 8,78 (1H, s)	

Ejemplo 3.15

4-(4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol



5

Se suspendieron ácido 1H-indol-4-ilborónico (55,9 mg, 0,35 mmol), (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (150 mg, 0,32 mmol), carbonato de sodio acuoso 2M (125 µl, 0,25 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,217 mg, 3,16 µmol) en DME:agua 4:1 (3 mL) y se sellaron dentro de un tubo de microondas. La mezcla se calentó hasta alcanzar 110 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y luego se enfrió hasta alcanzar TA. La mezcla se aplicó a una columna SCX2 y eluyó primero con MeOH (2 x 25 mL) seguido por 10% de amoníaco 7N en MeOH/90% de MeOH (2 x 25 mL). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y se agregó HCl 4N en dioxano (1,5 mL). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (3 mL) y DMF (0,8 mL) y el pH se ajustó hasta alcanzar ~pH 8 con NH₃ 7N en MeOH. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que

10

15

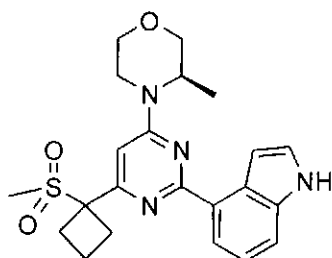
20

123

contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que
 contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron
 para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 23%); ¹H NMR
 (400 MHz, DMSO-d₆) 1,27 (3H, d), 2,04 - 2,12 (2H, m), 2,41 (1H,
 5 t), 2,82 (3H, s), 2,82 - 2,89 (2H, m), 2,94 - 3,04 (2H, m),
 3,28 (1H, td), 3,55 (1H, td), 3,71 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 4,03
 (1H, dd), 4,28 - 4,31 (1H, m), 4,57 - 4,67 (1H, m), 6,87 (1H,
 s), 6,87 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,47 (1H,
 t), 7,55 (1H, d), 8,11 (1H, d), 11,29 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺,
 10 456,61.

Ejemplo 3.16

4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclobutil]pirimidin-2-il}-1H-indol



15 Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,812
 mg, 1,16 μmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(1-
 (metilsulfonil)ciclobutil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (40
 mg, 0,12 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,069
 mL, 0,14 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (20,48 mg, 0,13
 20 mmol) en DME:agua 4:1 (10 mL) a 22°C y se sellaron dentro de un
 tubo de microondas. La reacción se calentó hasta alcanzar 110
 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y luego se enfrió
 hasta alcanzar TA. El producto bruto se purificó mediante HPLC
 preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua
 25 (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones
 que contenían el compuesto deseado se combinaron y se
 evaporaron para proporcionar el compuesto del título (25 mg,
 51%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,39 (3H, d), 2,02 - 2,05 (1H, m),
 2,30 - 2,33 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,91 - 2,97 (2H, m), 3,12 -

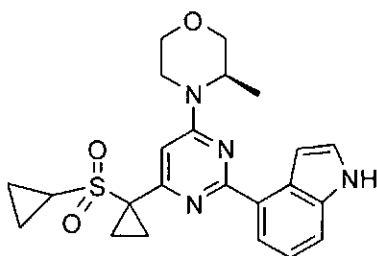
3,19 (2H, m), 3,36 - 3,43 (1H, m), 3,60 - 3,67 (1H, m), 3,76 - 3,85 (2H, m), 4,05 (1H, d), 4,21 (1H, d), 4,56 (1H, d), 6,60 (1H, s), 7,29 (1H, t), 7,33 (1H, t), 7,49 - 7,51 (1H, m), 7,50 - 7,54 (1H, m), 8,25 - 8,27 (1H, m), 8,29 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 427,19.

La (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclobutil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

Se agregó gota a gota 1,3-dibromopropano (0,267 mL, 2,62 mmol) durante 10 minutos a (R)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0,4 g, 1,31 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,042 g, 0,13 mmol) y 50% de NaOH acuoso (0,314 mL, 3,92 mmol) en tolueno (43 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. El tolueno se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 0,1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(1-(metilsulfonil)ciclobutil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0,066 g, 15%); m/z : (ESI+) MH^+ , 346,08.

Ejemplo 3.17

4-{4-[1-(Ciclopropilsulfonil)ciclopropil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,96 mg, 7,07 μmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(1-(ciclopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (253 mg, 0,71 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,424 mL, 0,85 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (137 mg, 0,85 mmol) en DME:agua 4:1 (5 mL) a TA. La mezcla se calentó hasta alcanzar 90 °C durante 1 hora y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y luego se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se separó y luego se evaporó sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de 0 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 38%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0,93 - 1,03 (4H, m), 1,28 (3H, d), 1,61 - 1,66 (2H, m), 1,68 - 1,72 (2H, m), 2,98 - 3,04 (1H, m), 3,23 - 3,32 (1H, m) parcialmente oscurecido por señal de agua, 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,66 - 3,69 (1H, m), 3,80 (1H, d), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,58 (1H, d), 6,92 (1H, s), 7,19 (1H, t), 7,37 (1H, t), 7,45 (1H, t), 7,54 (1H, d), 8,07 - 8,10 (1H, m), 11,22 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 439,57.

La (R)-4-(2-cloro-6-(1-(ciclopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

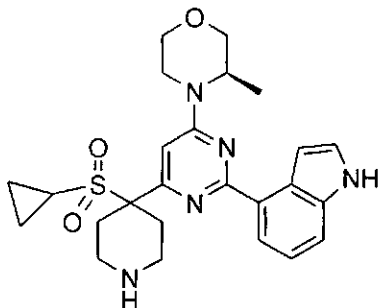
a) Se agregó ciclopropanosulfinato de sodio (1,389 g, 10,84 mmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (3 g, 8,48 mmol) en MeCN (85 mL) a TA. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno

a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (125 mL). La solución se lavó secuencialmente con agua (125 mL), solución de bisulfito de sodio 2M (125 mL) y salmuera saturada (125 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó. El residuo se trituró con dietil Et₂O y la mezcla se filtró. El sólido se lavó con Et₂O (5 mL) y luego se secó con aire para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-

(ciclopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina

10 (2,350 g, 83%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,95 - 0,99 (2H, m), 1,02 - 1,08 (2H, m), 1,23 (3H, d), 2,78 - 2,84 (1H, m), 3,19 - 3,26 (1H, m), 3,43 - 3,49 (1H, m), 3,59 - 3,63 (1H, m), 3,74 (1H, d), 3,93 - 3,97 (2H, m), 4,31 (1H, br s), 4,49
15 (2H, s), 6,93 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 332,42.

b) Una solución acuosa al 50% de NaOH (2 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(ciclopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (650 mg, 1,96 mmol), 1,2-dibromoetano (0,169 mL, 1,96 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (63,1 mg, 0,20 mmol)
20 en tolueno (6 mL). La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se agregó EtOAc (100 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La mezcla se secó sobre MgSO₄ y se evaporó sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un gradiente de elución de
25 30 a 60% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(1-(ciclopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (545 mg, 78%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,89 - 0,92 (2H, m), 1,00 - 1,05 (2H, m), 1,21 (3H, d), 1,50 - 1,53
30 (2H, m), 1,61 - 1,64 (2H, m), 2,90 - 2,96 (1H, m), 3,20 - 3,24 (1H, m), 3,40 - 3,47 (1H, m), 3,56 - 3,60 (1H, m), 3,72 (1H, d), 3,92 - 3,95 (1H, m), 4,03 (1H, br s), 4,39 (1H, br s), 6,99 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 358,43.

Ejemplo 3.184-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol

5 Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,64 mg, 5,19 μ mol) en una porción a (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-

(ciclopropilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (260 mg, 0,52 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,311 mL, 0,62

10 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (100 mg, 0,62 mmol) en DME:agua 4:1 (5 mL) a TA. La mezcla se calentó hasta alcanzar

90 °C durante 1 hora y luego se cargó en una columna SCX. La columna se eluyó primero con MeOH y luego con NH₃ 7N/MeOH. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se

15 evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con 10% de TFA en DCM (5 mL) y se

agitó a TA durante 1 hora. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una

20 columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M/MeOH y luego se evaporó sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice con un

gradiente de elución de 0 a 5% de NH₃ 7M/MeOH en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para

25 proporcionar el compuesto del título (157 mg, 63%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0,74 - 0,77 (2H, m), 0,85 (2H, d), 1,27 (3H, d),

2,09 - 2,14 (2H, m), 2,42 - 2,52 (2H, m), 2,95 - 2,99 (4H, m), 3,24 - 3,27 (1H, m), 3,54 - 3,58 (1H, m), 3,69 - 3,72 (1H, m),

3,81 (1H, d), 4,01 - 4,04 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,34 (1H, s), 7,46 (1H, t), 7,54 (1H, d), 8,13 (1H, d), 11,24 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 482,58.

El (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-

(ciclopropilsulfonil)piperidina-1-carboxilato, utilizado como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Una solución de (R)-4-(2-cloro-6-(ciclopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (865 mg, 2,61 mmol) en NMP (10 mL) se trató con hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (344 mg, 8,60 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos antes de tratarse con bromuro de tetrabutilamonio (1261 mg, 3,91 mmol) y N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato (770 mg, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a TA y luego se calentó hasta alcanzar 50°C durante 1 hora y luego a 80°C durante 1 hora; la mezcla luego se dejó reposar a TA durante toda la noche. La mezcla se aplacó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La solución orgánica se lavó tres veces con agua (100 mL), salmuera saturada (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 70% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(6-(1-bencil-4-

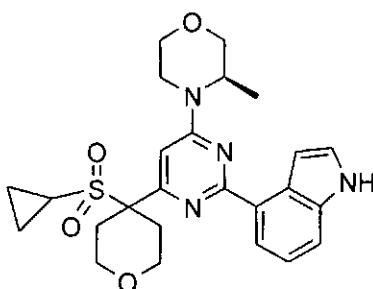
(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (976 mg, 76 %); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0,70 - 0,77 (2H, m), 0,90 - 0,96 (2H, m), 1,18 - 1,21 (3H, m), 1,78 - 1,88 (2H, m), 2,09 - 2,16 (2H, m), 2,55 (1H, m, parcialmente oscurecido por pico de DMSO), 2,78 - 2,84 (4H, m), 3,17 - 3,23 (1H, m), 3,36 (2H, s), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,60 - 3,63 (1H,

m), 3,73 (1H, d), 3,92 - 3,96 (1H, m), 4,07 - 4,13 (1H, m), 4,43 (1H, br s), 6,96 (1H, s), 7,23 - 7,34 (5H, m); m/z : (ESI+) MH^+ , 491,51.

b) Se agregó 1-cloroetil cloroformiato (0,426 mL, 3,95 mmol) a una solución de (R)-4-(6-(1-bencil-4-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (970 mg, 1,98 mmol) en DCM (10 mL). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se diluyó con MeOH (12 mL) y se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla se trató con di-
terc-butil dicarbonato (948 mg, 4,35 mmol) y N-etildiidisopropilamina (0,684 mL, 3,95 mmol) y la solución se agitó a TA durante 3 horas. La solución se dividió entre DCM y agua, la fase orgánica se separó y luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 30% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(ciclopropilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (629 mg, 64%); ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 0,72 - 0,79 (2H, m), 0,91 - 0,96 (2H, m), 1,21 (3H, d), 1,40 (9H, s), 1,92 - 2,00 (2H, m), 2,53 - 2,61 (1H, m), 2,84 (2H, m), 3,17 - 3,23 (1H, m), 3,42 - 3,49 (1H, m), 3,59 - 3,63 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,93 - 3,97 (3H, m), 4,11 (1H, br d), 4,48 (1H, br s), 6,97 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 501,50.

Ejemplo 3.19

4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil) tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,03 mg, 5,75 μmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-
5 3-metilmorfolina (0,231 g, 0,57 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,345 mL, 0,69 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (0,111 g, 0,69 mmol) en DME:agua 4:1 (5 mL) a TA. La mezcla se calentó hasta alcanzar 90 °C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se diluyó
10 con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y una solución de salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se evaporó sobre sílice y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se combinaron y se
15 evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (0,108 g, 39%); ^1H NMR
20 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0,77 - 0,83 (2H, m), 0,84 - 0,88 (2H, m), 1,27 (3H, d), 2,25 - 2,33 (2H, m), 2,94 - 2,99 (2H, m), 3,24 - 3,27 (2H, m) parcialmente oscurecido por agua, 3,52 - 3,59 (1H, m), 3,69 - 3,72 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,94 (2H, t), 4,00 - 4,04 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,63 (1H, d), 6,94 (1H, s), 7,20
25 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,45 (1H, t), 7,54 (1H, d), 8,11 - 8,13 (1H, m), 11,23 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 483,57.

La (R)-4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como

material de partida, se preparó como se describe a continuación:

Una solución acuosa al 50% de NaOH (2 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(ciclopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-

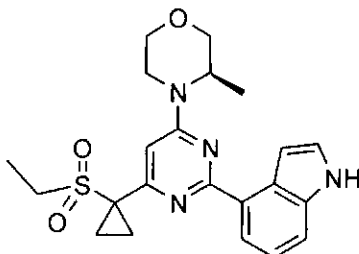
5 metilmorfolina, bromuro de tetrabutilamonio (63,1 mg, 0,20 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,244 mL, 1,96 mmol) en tolueno (6 mL) a TA. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó secuencialmente con agua (75 mL) y
10 salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se trituroó con MeOH y el sólido que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH (10 mL) y luego se secó con aire para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-
15 il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (296 mg, 37,6 %) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0,71 - 0,80 (2H, m), 0,93 - 0,98 (2H, m), 1,20 (3H, d), 2,12 - 2,20 (2H, m), 2,50 - 2,58 (1H, m) parcialmente oscurecido por pico de DMSO, 2,71 - 2,76 (3H, m),
20 3,15 - 3,23 (2H, m), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,59 - 3,63 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,86 - 3,91 (2H, m), 3,92 - 3,96 (1H, m), 4,12 (1H, br s), 4,46 (1H, br s), 7,00 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 402,45.

Las aguas madre se evaporaron sobre sílice y el residuo se
25 purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 20 a 60% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar una segunda muestra de (R)-4-(2-cloro-6-(4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (275 mg, 35%); ¹H
30 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,71 - 0,79 (2H, m), 0,90 - 0,99 (2H, m), 1,20 (3H, d), 2,12 - 2,20 (2H, m), 2,50 - 2,57 (1H, m, parcialmente oscurecido por DMSO), 2,69 - 2,76 (2H, m), 3,15 - 3,23 (3H, m), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,59 - 3,63 (1H, m), 3,73

(1H, d), 3,86 - 3,91 (2H, m), 3,92 - 3,96 (1H, m), 4,11 (1H, q), 4,46 (1H, s), 7,00 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 402,42.

Ejemplo 3.20

4-{4-[1-(Etilsulfonil)ciclopropil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (5,07 mg, 7,23 μmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(1-(etilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (250 mg, 0,72 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,434 mL, 0,87 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (128 mg, 0,80 mmol) en DME:agua 4:1 (10 mL) a 22°C y se sellaron dentro de un tubo de microondas. La mezcla se calentó hasta alcanzar 110 °C durante 1,5 horas en un reactor de microondas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (5,07 mg, 7,23 μmol) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 110 °C en un reactor de microondas durante otros 30 minutos. La mezcla se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH_3 7M/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 55%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,27 - 1,32 (6H, m), 1,60 - 1,64 (2H, m), 1,67 - 1,71 (2H, m), 3,23 - 3,33 (1H, m, parcialmente oscurecido por agua), 3,44 (2H, q), 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,65 - 3,69 (1H, m), 3,81 (1H,

d), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,60 (1H, d), 6,85 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,55 (1H, d), 8,04 - 8,06 (1H, m), 11,25 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 427,52.

La

(R)-4-(2-cloro-6-(1-

5 (etilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina

utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Se agregó etanosulfinato de sodio (0,854 g, 7,35 mmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2 g, 5,66 mmol) en MeCN (56,6 mL) a TA. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (250 mL) y se lavó secuencialmente con agua (250 mL), solución de bisulfito de sodio 2M (250 mL) y salmuera saturada (250 mL).

15 La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó. El residuo se trituroó con Et_2O para proporcionar un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et_2O (5 mL) y luego se secó con aire para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(etilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-

20 metilmorfolina (1,520 g, 84%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,34 (3H, d), 1,44 (3H, t), 3,14 (2H, q), 3,27 - 3,34 (1H, m), 3,51 - 3,57 (1H, m), 3,67 - 3,70 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,95 - 4,11 (1H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,31 (1H, br s), 25 6,53 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 320,41.

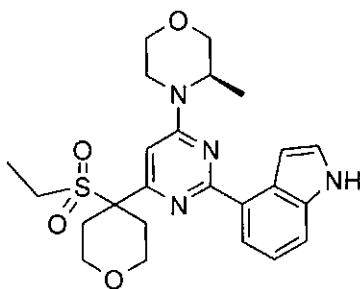
b) Una solución acuosa al 50% de NaOH (2 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(etilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (645 mg, 2,02 mmol), 1,2-dibromoetano (0,174 mL, 2,02 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (65,0 mg, 0,20 mmol) en tolueno (6 mL). La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se agregó EtOAc (200 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró al vacío. El residuo se

trituro con MeOH y luego se secó al vacío para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(1-(etilsulfonyl)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (395 mg, 57%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1,33 (3H, d), 1,38 (3H, t), 1,48 (2H, m), 1,78 - 1,81 (2H, m), 3,16 (2H, q), 3,26 - 3,33 (1H, m), 3,50 - 3,57 (1H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98 - 4,02 (2H, m), 4,33 (1H, s), 6,86 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 346,44.

Las aguas madre se evaporaron y el residuo se trituró con MeOH para proporcionar una segunda cosecha de sólido que se secó al vacío para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(1-(etilsulfonyl)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (140 mg, 20%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1,33 (3H, d), 1,38 (3H, t), 1,48 (2H, m), 1,78 - 1,81 (2H, m), 3,16 (2H, q), 3,26 - 3,33 (1H, m), 3,50 - 3,57 (1H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98 - 4,02 (2H, m), 4,33 (1H, s), 6,86 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 346,44.

Ejemplo 3.21

4-{4-[4-(Etilsulfonyl)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,86 mg, 6,92 μmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(4-(etilsulfonyl)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (270 mg, 0,69 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,415 mL, 0,83 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (134 mg, 0,83 mmol) en DME:agua 4:1 (10 mL) a TA. La

mezcla se calentó hasta alcanzar 110 °C durante 1 hora. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M/MeOH y las

5 fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 58%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,08 (3H, t), 1,28 (3H, d), 2,25 - 2,32 (2H, m), 2,88 - 2,93 (2H, m), 3,00 (2H, q), 3,24 - 3,32 (3H, m, parcialmente oscurecido por pico de agua), 3,53 - 3,59 (1H, m), 3,69 - 3,73 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,93 - 3,99 (2H, m), 4,01 - 4,05 (1H, m), 4,30 (1H, d), 4,63 (1H, d), 6,93 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,47 (1H, t), 7,56 (1H, d), 8,10 - 8,13 (1H, m), 11,27 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 471,55.

10

15

La (R)-4-(2-cloro-6-(4-(etilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

20 Una solución acuosa al 50% de NaOH (2 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(etilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (650 mg, 2,03 mmol), bromuro de tetrabutylamonio (65,5 mg, 0,20 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (471 mg, 2,03 mmol) en tolueno (6 mL) a TA. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó secuencialmente con agua (75 mL), solución de bisulfito de sodio 1M (75 mL) y salmuera saturada (75 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y luego se evaporó. El residuo se trituró con MeOH y el

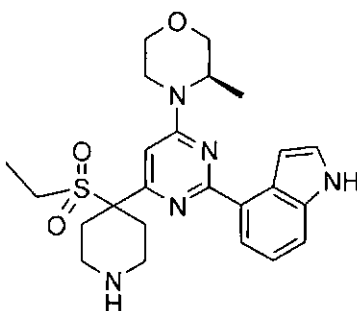
25

30 sólido formado se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH (10 mL) y luego se secó con aire para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(4-(etilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (516 mg, 65%) que se utilizó sin

purificación adicional; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1,29 (3H, t), 1,32 (2H, s), 1,34 (2H, s), 2,46 - 2,58 (4H, m), 2,86 (2H, q), 3,27 - 3,38 (3H, m), 3,53 - 3,59 (1H, m), 3,69 - 3,72 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98 - 4,04 (4H, m), 4,31 (2H, s), 6,64 (1H, s);
5 m/z : (ESI+) MH^+ , 390,45.

Ejemplo 3.22

4-{4-[4-(Etilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol



10 Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,73 mg, 5,32 μmol) en una porción a (R)-*terc*-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(etilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (260 mg, 0,53 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,319 mL, 0,64 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico
15 (103 mg, 0,64 mmol) en DME:agua 4:1 (5 mL) a TA. La mezcla se calentó hasta alcanzar 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX y eluyó primero con MeOH y luego con NH_3 7N/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM
20 (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con 10% de TFA en DCM (5 mL) y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la
25 columna utilizando NH_3 7M/MeOH y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de NH_3 7M/MeOH en DCM. Las fracciones puras

se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (154 mg, 62%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1,06 (3H, t), 1,27 (3H, d), 2,09 - 2,13 (2H, m), 2,40 - 2,46 (2H, m), 2,86 (2H, d), 2,94 - 3,02 (4H, m), 3,54 - 3,58 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,81 (1H, s), 4,03 (1H, d), 4,28 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,55 (1H, d), 8,11 (1H, d), 11,26 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 470,58.

El (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(etilsulfonil)piperidina-1-carboxilato, utilizado como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

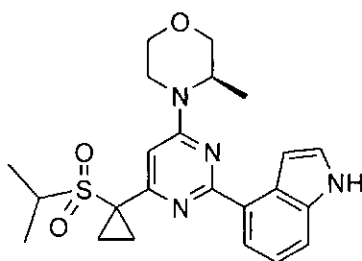
a) Una solución de (R)-4-(2-cloro-6-(etilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1 g, 3,13 mmol) en NMP (9,5 mL) se trató con hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,413 g, 10,32 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos antes de tratarse con bromuro de tetrabutilamonio (1,512 g, 4,69 mmol) y N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato (0,924 g, 3,44 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se calentó hasta alcanzar 50°C durante 1 hora y luego a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta alcanzar TA y luego se aplacó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua (x3) y salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 70% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(6-(1-bencil-4-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1,280 g, 85%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1,12 (3H, t), 1,21 (3H, d), 1,83 (2H, q), 2,10 - 2,17 (2H, m), 2,72 - 2,84 (4H, m), 2,98 (2H, q), 3,19 - 3,24 (1H, m), 3,37 (2H,

s), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,60 - 3,64 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,92 - 3,96 (1H, m), 4,10 (1H, br d), 4,44 (1H, br s), 6,94 (1H, s), 7,22 - 7,33 (5H, m); m/z : (ESI+) MH^+ , 479,52.

b) Se agregó 1-cloroetil cloroformiato (0,60 mL, 5,56 mmol) a una solución de (R)-4-(6-(1-bencil-4-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1,27 g, 2,65 mmol) en DCM (10 mL). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se diluyó con MeOH (12 mL) y se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla se trató con di-terc-butil dicarbonato (1,273 g, 5,83 mmol) y N-etildiidisopropilamina (0,917 mL, 5,30 mmol) y luego se agitó a TA durante 2 horas. Se agregaron más di-terc-butil dicarbonato (0,13 g, 0,58 mmol) y N-etildiidisopropilamina (0,10 mL, 0,50 mmol) y la solución se agitó a TA durante otras 2 horas. La solución se dividió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró bajo presión reducida sobre sílice. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 30% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(etilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (1,140 g, 88%); ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,13 (3H, t), 1,22 (3H, d), 1,40 (9H, s), 1,92 - 1,99 (2H, m), 2,62 (2H, br s), 2,75 (2H, d), 3,00 (2H, q), 3,19 - 3,25 (1H, m), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,59 - 3,63 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,93 - 3,97 (3H, m), 4,12 (1H, d), 4,46 (1H, s), 6,95 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 489,51.

Ejemplo 3.23

4-(4-(1-[(1-Metiletil)sulfonil]ciclopropil)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,477 mg, 3,53 μ mol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(1-(isopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (127mg, 0,35 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,212 mL, 0,42 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (62,5 mg, 0,39 mmol) en DME:agua 4:1 (10 mL) a 22°C y se sellaron dentro de un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta alcanzar 110 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M/MeOH y las fracciones puras se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (38,0 mg, 24%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,27 - 1,32 (9H, m), 1,60 - 1,67 (4H, m), 3,23 - 3,27 (1H, m), 3,49 - 3,56 (1H, m), 3,62 - 3,69 (2H, m), 3,80 (1H, d), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,57 (1H, d), 6,87 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,33 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,54 (1H, d), 8,05 - 8,08 (1H, m), 11,24 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 441,18.

La (R)-4-(2-cloro-6-(1-(isopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

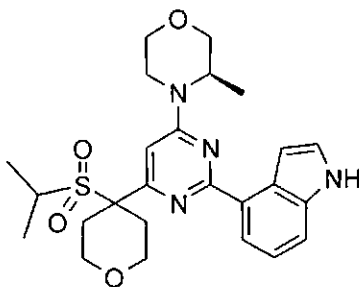
a) Se agregó propano-2-sulfinato de sodio (1,270 g, 9,76 mmol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-

il)-3-metilmorfolina (3,45 g, 9,76 mmol) en DMF (70 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 horas y luego se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con agua (2 x 300 mL), tiosulfato de sodio acuoso (200mL), salmuera (200mL), se
5 secaron sobre MgSO₄ y luego se concentró al vacío. El residuo se trituroó con MeOH para proporcionar un sólido que se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(isopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2,400 g, 74%); m/z : (ESI+) MH⁺, 334,11.

10 b) Una solución acuosa al 50% de NaOH (14 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(isopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (550mg, 1,65 mmol), 1,2-dibromoetano (0,142 mL, 1,65 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (53,1 mg, 0,16 mmol) en tolueno (40 mL). La suspensión resultante se agitó a 60 °C
15 durante 3 horas. Se agregó EtOAc (150 mL) y la mezcla se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 90% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se combinaron y se
20 evaporaron para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(1-(isopropilsulfonil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (425 mg, 72%); m/z : (ESI+) MH⁺, 360,09.

Ejemplo 3.24

25 4-(4-(4-[(1-Metiletil)sulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,70 mg, 5,27 μ mol) en una porción a (R)-4-(2-cloro-6-(4-

(isopropilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (213 mg, 0,53 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,316 mL, 0,63 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (93 mg, 0,58 mmol) en DME:agua 4:1 (10 mL) a 22°C y se sellaron dentro de un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta alcanzar 110 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (131 mg, 51%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,03 - 1,07 (6H, m), 1,26 (3H, d), 2,26 - 2,34 (2H, m), 2,91 (2H, t), 3,23 - 3,41 (4H, m), 3,53 - 3,59 (1H, m), 3,69 - 3,73 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,91 - 3,97 (2H, m), 4,01 - 4,05 (1H, m), 4,29 (1H, d), 4,60 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,28 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,56 (1H, d), 8,11 - 8,14 (1H, m), 11,27 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 485,20.

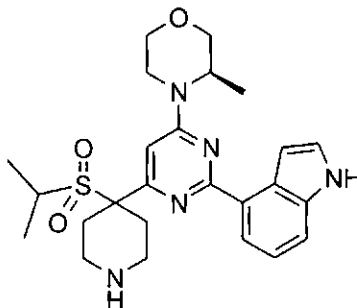
La (R)-4-(2-cloro-6-(4-(isopropilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

Una solución acuosa al 50% de NaOH (2 mL) se agregó a (R)-4-(2-cloro-6-(isopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (550 mg, 1,65 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (53,1 mg, 0,16 mmol) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (955 mg, 4,12 mmol) en tolueno (6 mL) a 22°C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante toda la noche. Se agregó DCM (50 mL) y la mezcla se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(2-cloro-6-(4-

(isopropilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (450 mg, 68%); m/z : (ESI+) MH^+ , 404,16.

Ejemplo 3.25

4-(4-{4-[(1-Metiletil)sulfonil]piperidin-4-il}-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol



Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3,54 mg, 5,05 μ mol) en una porción a (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(isopropilsulfonil)piperidina-1-carboxilato (254 mg, 0,50 mmol), solución de carbonato de sodio acuoso 2M (0,303 mL, 0,61 mmol) y ácido 1H-indol-4-ilborónico (98 mg, 0,61 mmol) en DME:agua 4:1 (5 mL) a TA. La mezcla se calentó hasta alcanzar 90 °C durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se trató con 10% de TFA en DCM (5 mL) y se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH_3 7M/MeOH y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (42,0 mg, 17%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1,03 (6H, t), 1,26 (3H, d), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,46 - 2,50 (2H, m), 2,86 (2H, t), 2,96 (2H, t), 3,20 - 3,22 (1H, m), 3,39 - 3,41 (1H, m), 3,53 - 3,56 (1H, m), 3,69 - 3,73 (1H, m), 3,81 (1H, d), 4,01 - 4,04 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,58 (1H, d), 6,89 (1H, s), 7,21 (1H, t),

7,30 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,55 (1H, d), 8,12 - 8,14 (1H, m), 11,26 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 484,22.

El (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(isopropilsulfonil)piperidina-1-carboxilato, utilizado como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

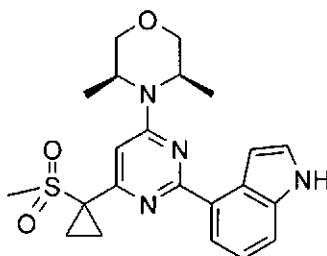
a) Una solución de (R)-4-(2-cloro-6-(isopropilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0,800 g, 2,40 mmol) en NMP (9,5 mL) se trató con hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,316 g, 7,91 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos antes de tratarse con bromuro de tetrabutilamonio (1,159 g, 3,59 mmol) y N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato (0,708 g, 2,64 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a TA y luego se calentó hasta alcanzar 50°C durante 1 hora y luego a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta alcanzar TA y luego se aplacó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL) y la solución orgánica se lavó con agua (3 x 60 mL), salmuera saturada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 70% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-4-(6-(1-bencil-4-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0,600 g, 51%); m/z : (ESI+) MH^+ , 493.

b) Se agregó 1-cloroetil cloroformiato (0,272 mL, 2,52 mmol) a una solución de (R)-4-(6-(1-bencil-4-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-cloropirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (600 mg, 1,22 mmol) en DCM (10 mL). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta alcanzar TA. La mezcla se diluyó con MeOH (10 mL) y luego se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla se trató con

di-terc-butil dicarbonato (0,615 mL, 2,68 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,421 mL, 2,43 mmol) y esta solución se agitó a TA durante 1,5 horas. La solución se dividió entre DCM y agua y la fase orgánica se separó y luego se evaporó. El
5 residuo se purificó mediante cromatografía en sílice utilizando un gradiente de elución de 100% DCM a 30% de EtOAc / DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar (R)-terc-butil 4-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(isopropilsulfonil)piperidina-
10 1-carboxilato (608 mg, 99%).

Ejemplo 4.01

4-{4-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol (y también puede denominarse: 4-[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-
15 (1-metilsulfonilciclopropil)pirimidin-2-il]-1H-indol)



Se disolvió (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (176 mg, 0,49 mmol) en una mezcla de dioxano (5
20 mL) y DMA (1 mL) y la mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la misma durante 5 minutos. Se agregaron ácido 1H-indol-4-ilborónico (174 mg, 1,08 mmol), (tiofeno-2-carboniloxi)cobre (244 mg, 1,28 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)Pd(0) (45,5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla
25 resultante se agitó bajo nitrógeno a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta alcanzar TA y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 7M/MeOH; las fracciones del producto se combinaron y se

evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 11%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 1,26 (6H, d), 1,53 (2H, dd), 1,63 (2H, dd), 3,17 (3H, s), 3,57 (2H, dd), 3,76 (2H, d), 4,37 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,11 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,32 - 7,39 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 11,14 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 427,60.

La (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina utilizada como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Se agregaron DBU (3,57 mL, 25,97 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (9,28 g, 25,97 mmol) a 6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-ol (5,07 g, 21,64 mmol) en DCM (80 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 72 horas. La mezcla se lavó con agua (100 mL) y la fase orgánica se separó y luego se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar 6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il trifluorometanosulfonato (1,98 g, 25%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2,58 (3H, s), 3,16 (3H, s), 4,80 (2H, s), 7,47 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 366,93.

b) Se suspendieron 6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il trifluorometanosulfonato (1,9 g, 5,19 mmol), (3S,5R)-3,5-dimetilmorfolina clorhidrato (1,180 g, 7,78 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,61 mL, 20,74 mmol) en dioxano (20 mL) y se sellaron dentro de un tubo de microondas. La mezcla se calentó hasta alcanzar 100 °C durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en sílice

eluyendo con un gradiente de 20 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó para proporcionar (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina

5 (0,579 g, 34%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1,26 (6H, d), 2,45 (3H, d), 3,11 (3H, s), 3,60 (2H, dd), 3,78 (2H, m), 4,22 (2H, s), 4,33 - 4,43 (2H, m), 6,58 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 332,14.

c) Una solución acuosa al 50% de NaOH (1,3 mL) se agregó a (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(6-(metilsulfonilmetil)-2-

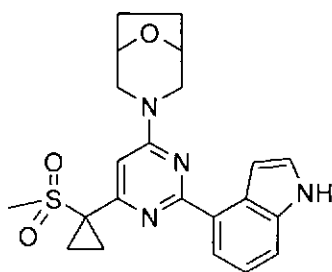
10 (metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (541 mg, 1,63 mmol), 1,2-dibromoetano (0,141 mL, 1,63 mmol) y bromuro de tetrabutylamonio (52,6 mg, 0,16 mmol) en tolueno (4 mL). La suspensión resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas y luego se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora. Una porción
15 adicional de 1,2-dibromoetano (0,070 mL) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Se agregó una porción adicional de 1,2-dibromoetano (0,070 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Se agregó EtOAc (20 mL) y la mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La
20 fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar (3S,5R)-3,5-dimetil-4-(6-(1-
25 (metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (350 mg, 60%); m/z : (ESI+) MH^+ , 358,13.

El 6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-ol, utilizado como material de partida, puede prepararse como se describe en la bibliografía (Pike, Kurt Gordon; Finlay, Maurice
30 Raymond Verschoyle; Fillery, Shaun Michael; Dishington, Allan Paul. Preparation of morpholinopyrimidine derivatives for treatment of proliferative disease. Sol. Int. PCT (2007), WO2007080382).

La (3S,5R)-3,5-dimetilmorfolina, utilizada como material de partida, puede prepararse como se describe en la bibliografía (Morris, Jeffrey James; Pike, Kurt Gordon. Pyrimidine derivatives that are useful in the treatment of diseases mediated by mTOR and/or PI3K enzyme and their preparation. Sol. Int. PCT (2009), WO2009007748)

Ejemplo 5.01

4-{4-[1-(Metilsulfonil)ciclopropil]-6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)pirimidin-2-il}-1H-indol



10

Se suspendieron ácido 1H-Indol-4-ilborónico (149 mg, 0,93 mmol), 3-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (150 mg, 0,42 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (39,0 mg, 0,03 mmol) y (tiofeno-2-carboniloxi)cobre (209 mg, 1,10 mmol) en dioxano (5 mL) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla se calentó hasta alcanzar 80 °C durante 18 horas (con agitación vigorosa). La mezcla se enfrió y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 0,35M/MeOH; las fracciones puras se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenían 1% de NH₃) y MeOH/MeCN (3/1) como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 36%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,60 - 1,63 (dd, 2H), 1,70 - 1,78 (m, 4H), 1,85 - 1,91 (m, 2H), 3,17 - 3,20 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 4,05 - 4,25 (m, 2H), 4,49 -

25

4,54 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 11,25 (s, 1H); m/z : (ESI+) MH^+ , 425,11.

El 3-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, utilizado como material de partida, se preparó como se describe a continuación:

a) Se agregó 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (627 mg, 5,54 mmol) a 4-cloro-6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidina (700 mg, 2,77 mmol) y DIPEA (1,447 mL, 8,31 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con HCl 1M (2 x 10 mL), agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar 3-(6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (400 mg, 44%); m/z : (ESI+) MH^+ , 330,06.

b) Se agregó hidróxido de sodio (solución acuosa al 50%) (1,781 mL, 66,78 mmol) a 3-(6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (400 mg, 1,21 mmol), 1,2-dibromoetano (0,314 mL, 3,64 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (39,1 mg, 0,12 mmol) en tolueno (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con tolueno (20 mL x 2). Las capas de tolueno se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para proporcionar 3-(6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano (351 mg, 81%); m/z : (ESI+) MH^+ , 356,09.

La 4-cloro-6-(metilsulfonilmetil)-2-(metiltio)pirimidina, utilizada como material de partida, puede prepararse como se describe en la bibliografía (Finlay, Maurice Raymond Verschoye. Morpholinopyrimidine derivatives, processes for
5 preparing them, pharmaceutical compositions containing them, and their use for treating proliferative disorders. Sol. Int. PCT (2008), WO2008023180).

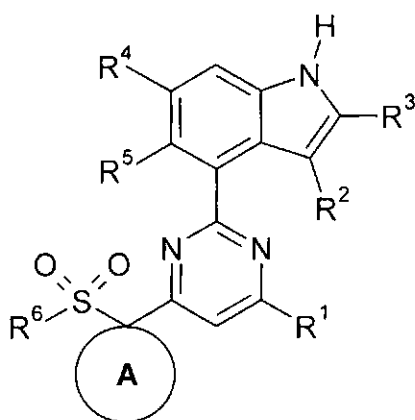
El 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano, utilizado como material de partida, puede prepararse como se describe en la
10 bibliografía (Feurer, Achim; Luithle, Joachim; Wirtz, Stephan-nicholas; Koenig, Gerhard; Stasch, Johannes-peter; Stahl, Elke; Schreiber, Rudy; Wunder, Frank; Lang, Dieter. Preparation of pyrazolopyridinylpyrimidines as inhibitors of cGMP degradation for the treatment of central nervous system diseases. Sol. Int.
15 PCT (2004), WO2004009589).

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

(I)

en donde:

el **Anillo A** es un cicloalquiloC₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que se selecciona de O, N y S;

R¹ se selecciona de morfolin-4-ilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3,5-dimetilmorfolin-4-ilo y un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo;

R² y R⁵ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, ciano y metoxi; y

R⁶ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-propilo y ciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el Anillo A es un cicloalquiloC₃₋₆ insustituido o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo que se selecciona de O y N.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde el Anillo A es un anillo de ciclopropilo, tetrahidropiraniilo o piperidinilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R^3 es hidrógeno; y R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, ciano y metoxi; o R^4 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno o metilo.

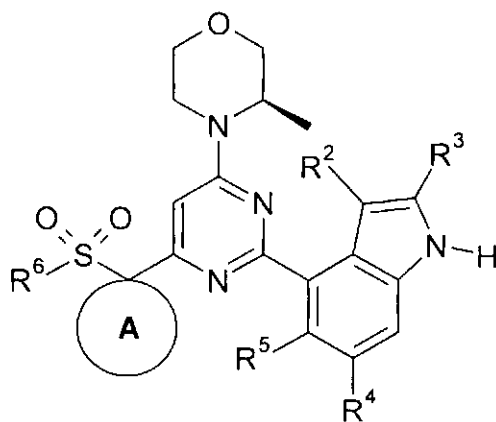
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R^1 es 3-metilmorfolin-4-ilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R^6 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, i-propilo y ciclopropilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R^6 es metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia),



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

el **Anillo A** es un anillo de ciclopropilo, tetrahidropiraniilo o piperidinilo;

- 5 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno;
 R^4 es hidrógeno;
 R^5 es hidrógeno; y
 R^6 es un grupo metilo.

10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de cualquiera de

4-{4-[1-(Metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

15 6-Metil-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

2-Metil-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

20 6-Metoxi-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;

6-cloro-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

25 6-fluoro-4-{4-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

4-{4-[4-(Metilsulfonil)piperidin-4-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

30 4-{4-[4-(Metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

4-{4-[1-(etilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;

- 4-(4-{1-[(1-metiletil)sulfonil]ciclopropil}-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-1H-indol;
- 4-{4-[1-(ciclopropilsulfonil)ciclopropil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;
- 5 4-{4-[4-(ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[4-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 10 4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopentil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 15 4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahydro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)-ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 20 4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 6-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 2-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 25 4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 6-cloro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
- 30 6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;

- 6-metoxi-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-
5 indol;
6-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
2-Metil-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-
10 indol;
6-Metoxi-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
15 6-cloro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
6-fluoro-4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-
20 indol;
4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[4-(metilsulfonil)piperidin-
25 4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclobutil]pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[1-(Ciclopropilsulfonil)ciclopropil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
30 4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;
4-{4-[4-(Ciclopropilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;

4-{4-[1-(Etilsulfonil)ciclopropil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;

4-{4-[4-(Etilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;

5 4-{4-[4-(Etilsulfonil)piperidin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1H-indol;

4-(4-{1-[(1-Metiletil)sulfonil]ciclopropil}-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol;

10 4-(4-{4-[(1-Metiletil)sulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-il}-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol;

4-(4-{4-[(1-Metiletil)sulfonil]piperidin-4-il}-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il)-1H-indol;

4-{4-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolin-4-il]-6-[1-(metilsulfonil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1H-indol;

15 4-[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-(1-metilsulfonilciclopropil)pirimidin-2-il]-1H-indol); y

4-{4-[1-(Metilsulfonil)ciclopropil]-6-(8-oxa-3-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)pirimidin-2-il}-1H-indol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

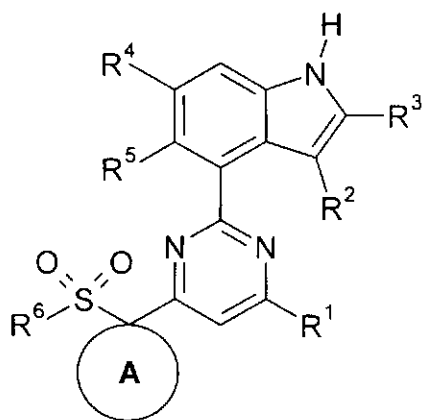
20 12. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de cáncer.

25 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 11 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 14. Un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de pirimidinil indol de Fórmula (I),



5 (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, particularmente para el tratamiento de cáncer.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D403/04 C07D405/14 C07D498/08 A61K31/506
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, WPI 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.
A	WO 2007/080382 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE KURT GORDON [GB]; F) 19 July 2007 (2007-07-19) page 1, line 3 - line 6; claim 1; example 106	1-15
A,P	WO 2009/007751 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 15 January 2009 (2009-01-15) page 1, line 2 - line 5; claim 1; examples 42,44	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2010

Date of mailing of the international search report

03/03/2010

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

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051755

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007080382 A1	19-07-2007	AU 2007204208 A1	19-07-2007
		CA 2635997 A1	19-07-2007
		EP 1979325 A1	15-10-2008
		JP 2009523161 T	18-06-2009
		KR 20080083188 A	16-09-2008
WO 2009007751 A2	15-01-2009	AU 2008273892 A1	15-01-2009

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103610-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2009/051755	International filing date (day/month/year) 22/12/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/12/2008
Applicant ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRIMIDINE INDOLE DERIVATIVES FOR TREATING CANCER

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

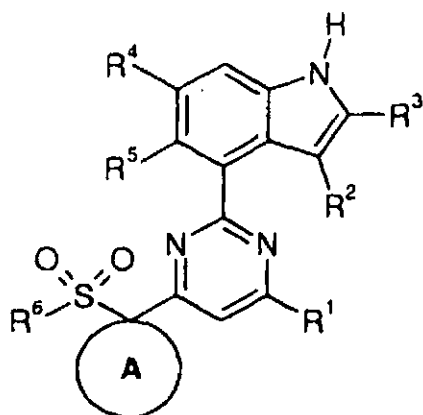
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2009/051755

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

There is provided pyrimidinyl indole compounds of Formula (I).



(I)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, particularly for treating cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/051755

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D403/04 C07D405/14 C07D498/08 A61K31/506
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, WPI 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.
A	WO 2007/080382 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE KURT GORDON [GB]; F) 19 July 2007 (2007-07-19) page 1, line 3 - line 6; claim 1; example 106	1-15
A,P	WO 2009/007751 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FINLAY MAURICE RAYMOND V) 15 January 2009 (2009-01-15) page 1, line 2 - line 5; claim 1; examples 42,44	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

23 February 2010

Date of mailing of the international search report

03/03/2010

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

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051755

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007080382 A1	19-07-2007	AU 2007204208 A1	19-07-2007
		CA 2635997 A1	19-07-2007
		EP 1979325 A1	15-10-2008
		JP 2009523161 T	18-06-2009
		KR 20080083188 A	16-09-2008
WO 2009007751 A2	15-01-2009	AU 2008273892 A1	15-01-2009



No. 11-081450-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 17:09:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

ACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

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 INVENCION 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 ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	11 081450
	Solicitud internacional	pct/gb2009/051755
	Fecha inicio fase nacional	22/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12082

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 Única No.10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

Bogotá D.C.,
2020

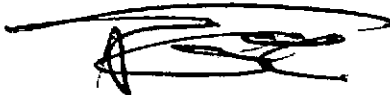
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	11 081450
	Solicitud internacional	pct/gb2009/051755
	Fecha inicio fase nacional	22/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	112083

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 título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

05 AGO. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11