

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 325**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2011 E 11725494 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2579877**

54 Título: **Morfolinopirimidinas y su uso en terapia**

30 Prioridad:

11.06.2010 US 353713 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.10.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**FOOTE, KEVIN MICHAEL;
NISSINK, JOHANNES WILHELMUS MARIA y
TURNER, PAUL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 514 325 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Morfolinopirimidinas y su uso en terapia

La presente invención se refiere a compuestos pirimidínicos, 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 el cáncer, y particularmente en una enfermedad mediada por ataxia-telangiectasia mutada e inhibidores de la proteína cinasa relacionada con RAD-3, denominada habitualmente ATR.

La proteína cinasa ATR (también conocida como proteína 1 relacionada con FRAP; FRP1; MEC1; SCKL; SECKL1) es un miembro de la familia de proteínas cinasa similares a PI3-cinasa (PIKK) que participan en la reparación y el mantenimiento del genoma y su estabilidad (revisado en Cimprich K.A. and Cortez D. 2008, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 9:616-627). Estas proteínas coordinan la respuesta a lesiones del ADN, al estrés y a la perturbación del ciclo celular. De hecho, ATM y ATR, dos miembros de la familia de proteínas, comparten varios sustratos posteriores que son a su vez componentes reconocidos del ciclo celular y de la maquinaria de reparación del ADN, p. ej., Chk1, BRCA1, p53 (Lakin ND *et al.*, 1999, *Oncogene*; Tibbets R.S. *et al.*, 2000, *Genes & Dev.*). Aunque los sustratos de ATM y ATR sean en cierta medida compartidos, no comparten el estímulo para activar la cascada de señalización y ATR responde principalmente a horquillas de replicación bloqueadas (Nyberg K.A. *et al.*, 2002, *Ann. Rev. Genet.* 36:617-656; Shechter D. *et al.* 2004, *DNA Repair* 3:901-908) y lesiones voluminosas del ADN tales como las producidas por radiación ultravioleta (UV) (Wright J.A. *et al.*, 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 23:7445-7450) o el agente mimético UV, 4-nitroquinolina-1-óxido, 4NQO (Ikenaga M. *et al.*, 1975, *Basic Life Sci.* 5b, 763-771). Sin embargo, los cortes en las dos cadenas (DSB, por sus siglas en inglés) detectados por ATM se pueden procesar como cortes en una sola cadena (SSB, por sus siglas en inglés) lo cual recluta ATR; de forma similar SSB, detectados por ATR, pueden generar DSB, lo cual activa ATM. Por lo tanto, existe una interacción significativa entre ATM y ATR.

Las mutaciones del gen ATR que producen una pérdida completa de la expresión de la proteína ATR son poco habituales y, en general, no son viables. Puede que sean viables únicamente en condiciones heterocigóticas o hipomórficas. La única conexión clara entre las mutaciones del gen ATR y enfermedades existe en algunos pacientes con el síndrome de Seckel que se caracteriza por retraso del crecimiento y microcefalia (O'Driscoll M. *et al.*, 2003 *Nature Genet.* Vol3, 497-501). Las células de pacientes con mutaciones hipomórficas en la línea germinal de ATR (síndrome de Seckel) presentan una mayor susceptibilidad a la ruptura cromosómica en sitios frágiles en presencia de estrés debido a la replicación en comparación con células naturales (Casper 2004). Perturbar la vía de ATR produce inestabilidad genómica. Los pacientes con el síndrome de Seckel también presentan una mayor incidencia de cáncer, lo cual sugiere que ATR desempeña una función en esta enfermedad en el mantenimiento de la estabilidad genómica. Además, la duplicación del gen ATR ha sido descrita como un factor de riesgo en rabdomiosarcomas (Smith L. *et al.*, 1998, *Nature Genetics* 19, 39-46). La tumorigénesis producida por oncogenes se puede relacionar con la pérdida de función de ATM y, por lo tanto, existe una mayor dependencia de la señalización de ATM (Gilad 2010). También se han detectado indicios de la existencia de estrés debido a la replicación en varios tipos de tumores, tales como cáncer de colon y ovario, y más recientemente en glioblastoma, cáncer de vejiga, próstata y mama (Gorgoulis *et al.*, 2005; Bartkova *et al.* 2005a; Fan *et al.*, 2006; Tort *et al.*, 2006; Nuciforo *et al.*, 2007; Bartkova *et al.*, 2007a). La pérdida del punto de control de G1 también se suele observar durante la tumorigénesis. Las células tumorales que presentan deficiencias en los controles del punto de control de G1, en particular deficiencia en p53, son susceptibles a la inhibición de la actividad de ATR y presentan una condensación prematura de la cromatina (CPC) y muerte celular (Ngheim *et al.*, 2004, *PNAS*, 98, 9092-9097).

ATR es esencial para la viabilidad de células replicantes y se activa durante la fase S para regular la activación de orígenes de replicación y para reparar horquillas de replicación dañadas (Shechter D *et al.*, 2004, *Nature cell Biology* Vol 6 (7) 648-655). Las lesiones de las horquillas de replicación pueden tener origen en la exposición a agentes citotóxicos clínicamente relevantes tales como hidroxiaurea (HU) y platino (O'Connell and Cimprich 2005; 118, 1-6). La mayoría de las quimioterapias contra el cáncer activan ATR (Wilsker D. *et al.*, 2007, *Mol. Cancer Ther.* 6(4) 1406-1413). Se ha evaluado biológicamente la capacidad de los inhibidores de ATR para sensibilizar a un rango amplio de quimioterapias. Se ha detectado sensibilización de células tumorales a agentes quimioterapéuticos en ensayos de crecimiento celular y esto se ha utilizado para evaluar cómo de eficaces serían los inhibidores débiles de ATR (tales como la cafeína) en la sensibilización de líneas celulares tumorales a agentes citotóxicos (Wilsker D. *et al.*, 2007, *Mol. Cancer Ther.* 6 (4)1406-1413; Sarkaria J.N. *et al.*, 1999, *Cancer Res.* 59, 4375-4382). Además, una reducción de la actividad de ATR mediante ARNip o inserción de secuencias de ATR utilizando una forma negativa dominante de ATR en células tumorales ha producido la sensibilización de células tumorales a los efectos de varios agentes terapéuticos o experimentales tales como antimetabolitos (5-FU, Gemcitabina, Hidroxiaurea, Metotrexato, Tomudex), agentes alquilantes (Cisplatino, Mitomicina C, Ciclofosfamida, MMS) o inductores de cortes en las dos cadenas (Doxorubicina, radiación ionizante) (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) lo cual sugiere que la combinación de inhibidores de ATR con algunos agentes citotóxicos puede resultar terapéuticamente beneficiosa.

Otro ensayo fenotípico que se ha descrito para definir la actividad de compuestos inhibidores de ATR específicos es el perfil del ciclo celular (P.J. Hurley, D. Wilsker and F. Bunz, *Oncogene*, 2007, 26, 2535-2542). Se ha demostrado que las células deficientes en ATR tienen una regulación defectuosa del ciclo celular y unos perfiles característicos particulares, especialmente después de un ataque citotóxico celular. Además, se sugiere que existen respuestas diferenciales entre

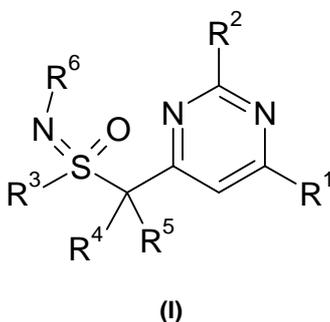
el tumor y tejidos normales en respuesta a la modulación del eje de ATR y esto proporciona un mayor potencial para la intervención terapéutica con moléculas inhibitoras de ATR (Rodríguez-Bravo V *et al.*, Cancer Res., 2007, 67, 11648-11656).

Otro uso de interés de los fenotipos específicos de ATR se deriva del concepto de letalidad sintética y la observación de que las células tumorales que son deficientes en puntos de control de G1, en particular deficiencia de p53, son susceptibles a la inhibición de la actividad de ATR, lo cual produce la condensación prematura de la cromatina (CPC) y la muerte celular (Ngheim *et al.*, PNAS, 98, 9092-9097). En esta situación, la replicación de ADN de la fase S tiene lugar pero no finaliza antes del inicio de la fase M debido a deficiencias en los puntos de control participantes, lo cual produce la muerte celular como consecuencia de la ausencia de señalización de ATR. El punto de control de G2/M es un control regulador clave en el que participa ATR (Brown E. J. and Baltimore D., 2003, Genes Dev. 17, 615-628), y al comprometerse este punto de control e impedirse la señalización de ATR a sus compañeros posteriores, se produce la CPC. Por lo tanto, el genoma de las células hijas se ve comprometido y se pierde la viabilidad de las células (Ngheim *et al.*, PNAS, 98, 9092-9097).

Por lo tanto, se ha propuesto que la inhibición de ATR puede ser una estrategia eficaz para terapias futuras contra el cáncer (Collins I. and Garret M.D., 2005, Curr. Opin. Pharmacol., 5:366-373; Kaelin W.G. 2005, Nature Rev. Cancer, 5:689-698) en el contexto genético adecuado tal como tumores con defectos en la función de ATM y otros puntos de control de la fase S. Hasta muy recientemente no existía precedente clínico de agentes que tuvieran como blanco de acción ATR, aunque actualmente se están sometiendo a evaluación clínica agentes que tienen como blanco de acción el eje de señalización de la cascada, es decir, Chk1, (revisado en Janetka J.W. *et al.*, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 2007, 10:473-486). Sin embargo, se han descrito recientemente inhibidores que tienen como blanco de acción la cinasa ATR (Reaper 2011, Charrier 2011).

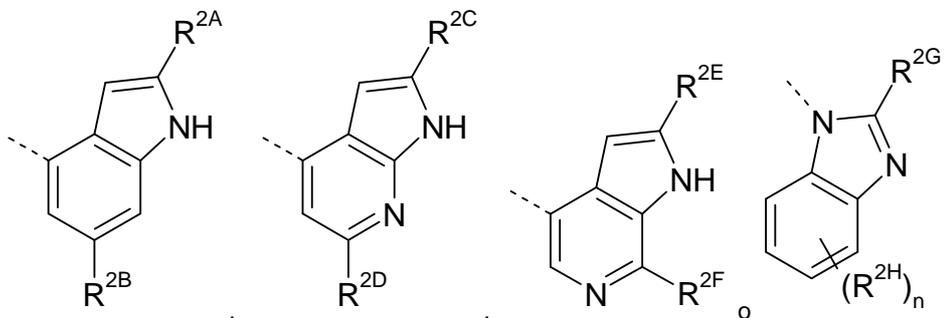
Resumiendo, los inhibidores de ATR presentan potencial para sensibilizar células tumorales a radiación ionizante o a agentes quimioterapéuticos que inducen lesiones en el ADN, presentan potencial para inducir la muerte selectiva de células tumorales, así como también para inducir letalidad sintética en subconjuntos de células tumorales con defectos en la respuesta a lesiones del ADN:

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



donde:

R¹ se selecciona entre morfolin-4-ilo y 3-metilmorfolin-4-ilo;
R² es



n es 0 ó 1;
R^{2A}, R^{2C}, R^{2E} y R^{2F} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
R^{2B} y R^{2D} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;
R^{2G} se selecciona entre -NHR⁷ y -NHCOR⁸;
R^{2H} es fluoro;
R³ es metilo;
R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A;

El **Anillo A** es un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y N;

R⁶ es hidrógeno;

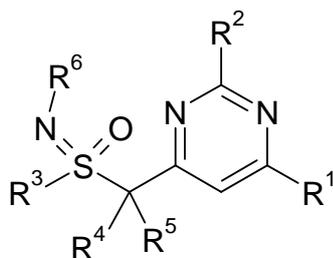
R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁸ es metilo;

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

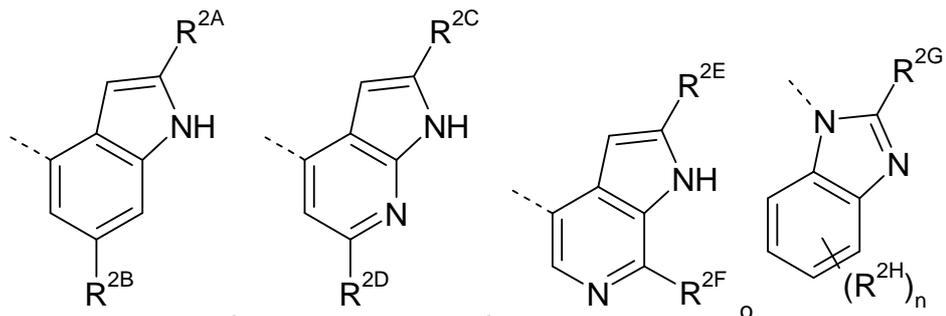


(I)

10 donde:

R¹ es 3-metilmorfolin-4-ilo;

R² es



n es 0 ó 1;

R^{2A}, R^{2C}, R^{2E} y R^{2F} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{2B} y R^{2D} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{2G} se selecciona entre -NH₂, -NHMe y -NHCOMe;

R^{2H} es fluoro;

R³ es metilo;

20 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A;

El **Anillo A** es un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y N; y

R⁶ es hidrógeno,

25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Se sobreentenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluidos los racematos. Los tautómeros y sus mezclas también constituyen un aspecto de la presente invención. Los solvatos y sus mezclas también constituyen un aspecto de la presente invención. Por ejemplo, un solvato adecuado de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato o una cantidad alternativa de estos.

Figura 1: Muestra la vista en perspectiva de la estructura molecular del Ejemplo 2.02 obtenida a partir de cristales que se cultivaron y aislaron mediante la evaporación lenta a sequedad en aire de EtOAc. La unidad asimétrica contiene dos moléculas cristalográficamente singulares.

35 Se sobreentenderá que, debido a que algunos de los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono o azufre asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que presente la actividad mencionada anteriormente. La presente invención abarca todos estos estereoisómeros que presentan actividad como la definida en

la presente. También se debe sobreentender que en los nombres de los compuestos quirales, (*R,S*) denota cualquier mezcla racémica o no racémica, mientras que (*R*) y (*S*) denotan los enantiómeros. En ausencia de (*R,S*), (*R*) o (*S*) en el nombre, se sobreentenderá que el nombre se refiere a cualquier mezcla racémica o no racémica, donde una mezcla no racémica contiene enantiómeros *R* y *S* en cualesquiera proporciones relativas, y una mezcla racémica contiene enantiómeros *R* y *S* en una proporción 50:50. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándares de la química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Los racematos se pueden separar en enantiómeros individuales utilizando procedimientos conocidos (remítase, por ejemplo, a *Advanced Organic Chemistry*: 3.^a Edición: autor J. March, p104-107). Un procedimiento adecuado implica la formación de derivados diastereoméricos por reacción del material racémico con un auxiliar quiral, seguida de la separación, por ejemplo, mediante cromatografía, de los diastereómeros y la eliminación posterior de las especies auxiliares. De forma similar, la actividad mencionada anteriormente se puede evaluar utilizando las técnicas de laboratorio estándares a las que se hace referencia más adelante en la presente.

Se sobreentenderá que la invención abarca 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 ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas ¹⁶O y ¹⁸O; y similares.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente así como también a sus sales. Las sales para utilizar 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), como los definidos en la presente, que son lo suficientemente básicos para formar dichas sales. Dichas sales de adición de ácido incluyen, pero no se limitan a, sales fumarato, 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 de adición de base y los ejemplos de estas incluyen, sin carácter limitante, una sal de un metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio o magnesio, o una sal de una amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, dibencilamina, o aminoácidos 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 hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Dichos ésteres pueden identificarse administrando, por ejemplo, por vía intravenosa a un animal de prueba, el compuesto de estudio y después examinando el fluido corporal del animal de prueba.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados de carboxi incluyen ésteres de alcoximetilo C₁₋₆, por ejemplo, metoximetilo; ésteres de alcanoiloximetilo C₁₋₆, por ejemplo, pivaloiloximetilo; ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxycarbonilo C₃₋₈(alquilo C₁₋₆), por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, ésteres de 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxycarboniloxietilo C₁₋₆, por ejemplo, 1-metoxycarboniloxietilo; y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados de hidroxí incluyen ésteres inorgánicos, tales como ésteres fosfato (incluidos los ésteres fosforamídicos cíclicos), y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se desintegran para obtener el o los grupos hidroxí originales. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *in vivo* de hidroxí incluyen alcanoil C₁₋₁₀, por ejemplo, formilo, acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituidos; alcoxycarbonilo C₁₋₁₀ (para obtener ésteres carbonato de alquilo), por ejemplo, etoxycarbonilo; di-alquilcarbamoilo C₁₋₄ y *N*-(di-alquilaminoetilo C₁₋₄)-*N*-alquilcarbamoilo C₁₋₄ (para obtener carbamatos); di-alquilaminoacetilo C₁₋₄ y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquilaminometilo C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₄)aminometilo, y morfolino o piperazino enlazado desde un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo enlazante metileno a la posición 3 ó 4 del anillo benzoilo. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, R^AC(O)Oalquil C₁₋₆-CO-, donde R^A es, por ejemplo, benciloxialquilo C₁₋₄ o fenilo. Los sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(piperazino C₁₋₄)alquilo C₁₋₄, piperazino(alquilo C₁₋₄) y morfolinoalquilo C₁₋₄.

En esta descripción el término genérico "alquilo C_{p-q}" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal (es decir, *n*-propilo e isopropilo) y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como "tert-butilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada.

El prefijo C_{p-q} en alquilo C_{p-q} y otros términos (donde p y q son números enteros) indica el rango de átomos de carbono que están presentes en el grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye alquilo C₁ (metilo), alquilo C₂ (etilo), alquilo C₃ (propilo tal como *n*-propilo e isopropilo) y alquilo C₄ (*n*-butilo, sec-butilo, isobutilo y tert-butilo).

El término alcoxi C_{p-q} comprende grupos -O-alquilo C_{p-q}.

El término alcanóilo C_{p-q} comprende grupos $-C(O)alquilo$.

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

"Carbociclilo" es un sistema anular saturado, insaturado o parcialmente saturado monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, donde un grupo CH_2 en el anillo puede estar reemplazado por un grupo $C=O$. "Carbociclilo" incluye

5 "arilo", "cicloalquilo C_{p-q} " y "cicloalquenilo C_{p-q} ".

"Arido" es un sistema anular carbocíclico aromático monocíclico.

"Cicloalquenilo C_{p-q} " es un sistema anular carbocíclico insaturado o parcialmente saturado monocíclico que contiene al menos 1 enlace $C=C$ y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo $C=O$.

10 "Cicloalquilo C_{p-q} " es un sistema anular carbocíclico saturado monocíclico y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo $C=O$.

"Heterociclilo" es un sistema anular saturado, insaturado o parcialmente saturado monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y

15 "cicloheteroalquilo" y "cicloheteroalquenilo".

"Heteroarilo" es un heterociclilo monocíclico aromático que en particular contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre u oxígeno, donde un nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado.

20 "Cicloheteroalquenilo" es un sistema anular heterociclilo insaturado o parcialmente saturado monocíclico, que en particular contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo $C=O$.

25 "Cicloheteroalquilo" es un sistema anular saturado monocíclico heterocíclico, que en particular contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan entre nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado y donde un grupo CH_2 del anillo puede estar reemplazado por un grupo $C=O$.

30 Esta descripción puede utilizar términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. A menos que se describa lo contrario en la presente, dichos términos se deben interpretar como es habitual en la técnica. Por ejemplo, carbocicli(al)quilo C_{p-q} comprende alquilo C_{p-q} sustituido con carbociclilo, heterocicli(al)quilo C_{p-q} comprende alquilo C_{p-q} sustituido con heterociclilo y bis(alquilo C_{p-q})amino comprende amino sustituido con 2 grupos alquilo C_{p-q} que pueden ser idénticos o diferentes.

Haloalquilo C_{p-q} es un grupo alquilo C_{p-q} que está sustituido con 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo. De forma similar, otros términos genéricos que contienen halo, tales como haloalcoxi C_{p-q} , pueden

35 contener 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo.

40 (Alcoxi C_{p-q})alquilo C_{p-q} es un grupo alquilo C_{p-q} que está sustituido con 1 o más sustituyentes alcoxi C_{p-q} y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes alcoxi C_{p-q} . De forma similar, otros términos genéricos que contienen alcoxi C_{p-q} , tales como (alcoxi C_{p-q})alcoxi C_{p-q} pueden contener 1 o más sustituyentes alcoxi C_{p-q} y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes alcoxi C_{p-q} .

45 En los casos en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre "1 ó 2", entre "1, 2 ó 3" o entre "1, 2, 3 ó 4" grupos o sustituyentes, se sobreentenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes que se seleccionan entre uno de los grupos especificados, es decir, todos los sustituyentes son idénticos o los sustituyentes se seleccionan entre dos o más de los grupos especificados, es decir, los sustituyentes no son idénticos.

Los compuestos de la presente invención se nombraron con la ayuda de un programa informático (ACD/Name, versión 10.06).

50 "Enfermedad(es) proliferativa(s)" incluye enfermedades malignas, tales como el cáncer, así como también enfermedades no malignas, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

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

- para alquilo C₁₋₃: metilo, etilo, propilo e isopropilo;
 para alquilo C₁₋₆: alquilo C₁₋₃, butilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;
- para cicloalquilo C₃₋₆: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 5 para (cicloalquil C₃₋₆)alquilo C₁₋₃: ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo;
- para arilo: fenilo;
- para arilalquilo C₁₋₃: bencilo y fenetilo;
- para carbocicilo: arilo, ciclohexenilo y cicloalquilo C₃₋₆;
- para halo: fluoro, cloro, bromo y yodo;
- 10 para alcoxi C₁₋₃: metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;
- para alcoxi C₁₋₆: alcoxi C₁₋₃, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi;
- para alcanóilo C₁₋₃: acetilo y propanoílo;
- para alcanóilo C₁₋₆: acetilo, propanoílo y 2-metilpropanoílo;
- 15 para heteroarilo: piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, piridazinilo y pirazinilo;
- para heteroarilalquilo C₁₋₃: pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinilbutilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmetilo;
- 20 para heterociclilo: heteroarilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidino, morfolinilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidropiridina y tetrahydrofuranilo;
- para heterociclilo saturado: oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidino, morfolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahydrofuranilo.
- 25 Se debe tener en cuenta que los ejemplos proporcionados para los términos usados en la descripción no son limitantes.

Los valores particulares de Anillo A, n, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son los que se indican a continuación. Dichos valores pueden utilizarse individualmente o combinados cuando corresponda con relación a cualquier aspecto de la invención o parte de esta, y cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente.

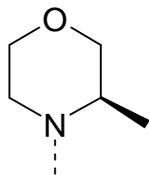
n

- 30 En un aspecto, n es 0.
 En otro aspecto, n es 1.

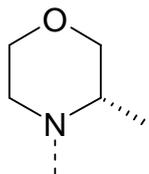
R¹

En un aspecto, R¹ se selecciona entre morfolin-4-ilo y 3-metilmorfolin-4-ilo.
 En otro aspecto, R¹ es 3-metilmorfolin-4-ilo.

- 35 En otro aspecto, R¹ es

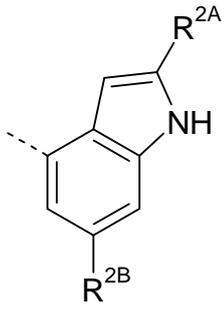


En otro aspecto, R¹ es

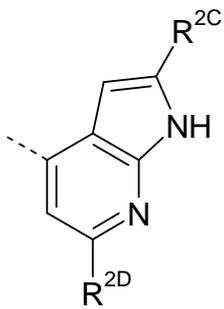


R²

- 40 En un aspecto, R² es

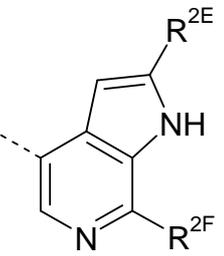


En un aspecto, R^2 es

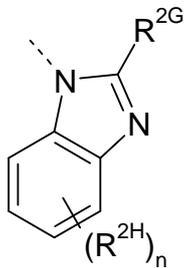


5

En un aspecto, R^2 es



En un aspecto, R^2 es



10

R^{2A}

R^{2A} es hidrógeno.

R^{2B}

R^{2B} es hidrógeno.

15

R^{2C}

R^{2C} es hidrógeno.

R^{2D}

R^{2D} es hidrógeno.

R^{2E}

5 R^{2E} es hidrógeno.

R^{2F}

R^{2F} es hidrógeno.

R^{2G}

En un aspecto de la invención, R^{2G} se selecciona entre $-NHR^7$ y $-NHCOR^8$.

10 En un aspecto de la invención, R^{2G} es $-NHR^7$.

En un aspecto de la invención, R^{2G} es $-NHCOR^8$.

En un aspecto de la invención, R^{2G} se selecciona entre $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NHCOMe$.

En un aspecto de la invención, R^{2G} es $-NH_2$.

En un aspecto de la invención, R^{2G} es $-NHMe$.

15 En un aspecto de la invención, R^{2G} es $-NHCOMe$.

R^4 y R^5

En un aspecto de la invención, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R^4 y R^5 son metilo.

En un aspecto de la invención, R^4 y R^5 junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A.

20 **Anillo A**

En un aspecto de la invención, el Anillo A es un cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y N.

En otro aspecto, el Anillo A es un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetani, tetrahydrofurilo, tetrahidropirani, azetidini, pirrolidinilo o piperidinilo.

25 En otro aspecto, el Anillo A es un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropirani o piperidinilo.

En otro aspecto, el Anillo A es un anillo ciclopropilo, ciclopentilo, tetrahidropirani o piperidinilo.

En otro aspecto, el Anillo A es un anillo ciclopropilo, tetrahidropirani o piperidinilo.

En otro aspecto, el Anillo A es un anillo ciclopropilo, o tetrahidropirani.

En otro aspecto, el Anillo A es un anillo piperidinilo.

30 En otro aspecto, el Anillo A es un anillo tetrahidropirani.

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

R^6

En un aspecto, R^6 es hidrógeno.

R^7

35 En un aspecto, R^7 es hidrógeno o metilo.

En un aspecto, R^7 es metilo.

En un aspecto, R^7 es hidrógeno.

R⁸En un aspecto, **R¹²** es metilo.

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

5 **R¹** se selecciona entre morfolin-4-ilo y 3-metilmorfolin-4-ilo;**n** es 0 ó 1;**R^{2A}** es hidrógeno;**R^{2B}** es hidrógeno;**R^{2C}** es hidrógeno;10 **R^{2D}** es hidrógeno;**R^{2E}** es hidrógeno;**R^{2F}** es hidrógeno;**R^{2G}** se selecciona entre -NHR⁷ y -NHCOR⁸;**R^{2H}** es fluoro;15 **R³** es metilo;**R⁴** y **R⁵** junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A;El **Anillo A** es un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y N;**R⁶** es hidrógeno;20 **R⁷** es hidrógeno o metilo; y**R⁸** es metilo.

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

25 **R¹** se selecciona entre morfolin-4-ilo y 3-metilmorfolin-4-ilo;**n** es 0 ó 1;**R^{2A}** es hidrógeno;**R^{2B}** es hidrógeno;**R^{2C}** es hidrógeno;**R^{2D}** es hidrógeno;30 **R^{2E}** es hidrógeno;**R^{2F}** es hidrógeno;**R^{2G}** se selecciona entre -NH₂, -NHMe y -NHCOMe;**R^{2H}** es fluoro;**R³** es metilo;35 **R⁴** y **R⁵** junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A;El **Anillo A** es un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y N; y**R⁶** es hidrógeno.

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

R¹ se selecciona entre morfolin-4-ilo y 3-metilmorfolin-4-ilo;**n** es 0 ó 1;**R^{2A}** es hidrógeno;**R^{2B}** es hidrógeno;45 **R^{2C}** es hidrógeno;**R^{2D}** es hidrógeno;**R^{2E}** es hidrógeno;**R^{2F}** es hidrógeno;**R^{2G}** se selecciona entre -NHR⁷ y -NHCOR⁸;50 **R^{2H}** es fluoro;

R^3 es metilo;
 R^4 y R^5 junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A;
 El **Anillo A** es un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiraniilo, azetidiniilo, piperidiniilo o piperidiniilo;
 R^6 es hidrógeno;
 R^7 es hidrógeno o metilo; y
 R^8 es metilo.

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

R^1 se selecciona entre morfolin-4-ilo y 3-metilmorfolin-4-ilo;

n es 0 ó 1;

R^{2A} es hidrógeno;

R^{2B} es hidrógeno;

R^{2C} es hidrógeno;

R^{2D} es hidrógeno;

R^{2E} es hidrógeno;

R^{2F} es hidrógeno;

R^{2G} se selecciona entre $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NHCOME$;

R^{2H} es fluoro;

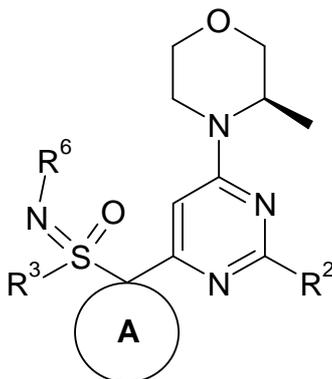
R^3 es metilo;

R^4 y R^5 junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A;

El **Anillo A** es un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxetanilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiraniilo, azetidiniilo, piperidiniilo o piperidiniilo;

R^6 es hidrógeno.

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

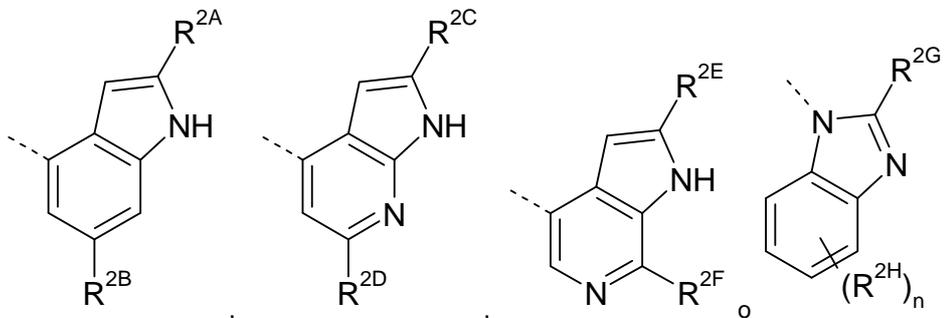


(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos;

El **Anillo A** es un anillo ciclopropilo, tetrahidropiraniilo o piperidiniilo;

R^2 es



n es 0 ó 1;

R^{2A} es hidrógeno;

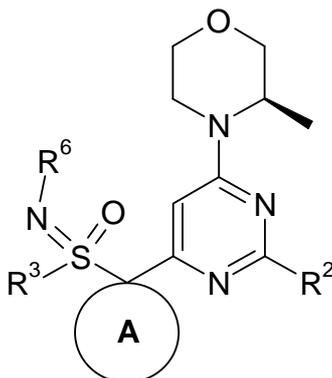
R^{2B} es hidrógeno;

R^{2C} es hidrógeno;

R^{2D} es hidrógeno;

- 5
 R^{2E} es hidrógeno;
 R^{2F} es hidrógeno;
 R^{2G} se selecciona entre $-NHR^7$ y $-NHCOR^8$;
 R^{2H} es fluoro;
 R^3 es un grupo metilo;
 R^6 es hidrógeno;
 R^7 es hidrógeno o metilo; y
 R^8 es metilo.

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

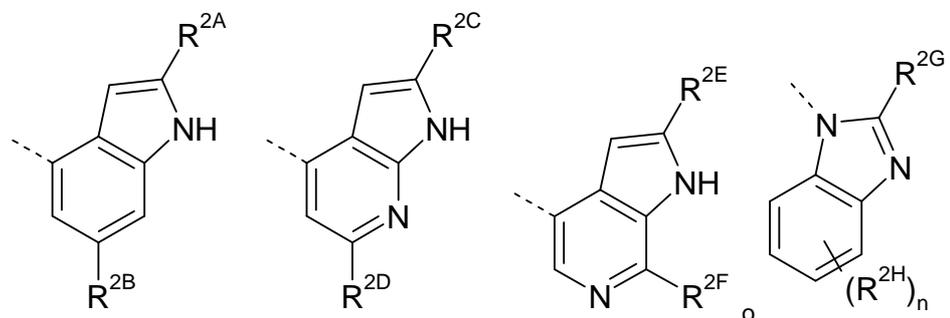


10

(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos;

El Anillo A es un anillo ciclopropilo, tetrahidropiraniilo o piperidinilo;
 R^2 es

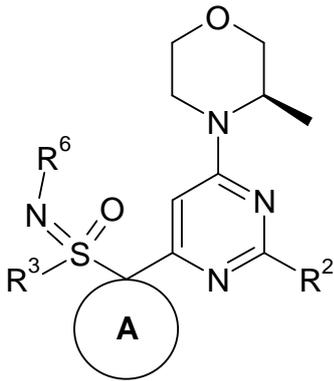


15

- 20
 n es 0 ó 1;
 R^{2A} es hidrógeno;
 R^{2B} es hidrógeno;
 R^{2C} es hidrógeno;
 R^{2D} es hidrógeno;
 R^{2E} es hidrógeno;
 R^{2F} es hidrógeno;
 R^{2G} se selecciona entre $-NH_2$, $-NHMe$ y $-NHCOME$;
 R^{2H} es fluoro;
 R^3 es un grupo metilo; y
 R^6 es hidrógeno.

25

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

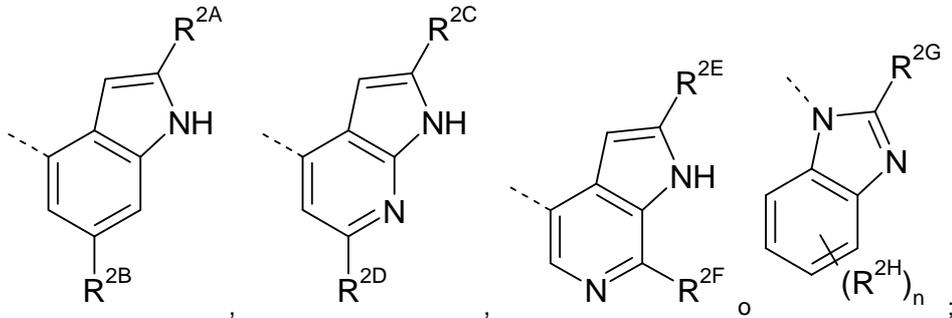


(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

El **Anillo A** es un anillo ciclopropilo, tetrahidropiraniilo o piperidinilo;

5 R^2 es



n es 0 ó 1;

R^{2A} es hidrógeno;

R^{2B} es hidrógeno;

R^{2C} es hidrógeno;

R^{2D} es hidrógeno;

R^{2E} es hidrógeno;

R^{2F} es hidrógeno;

R^{2G} es $-NHR^7$;

R^{2H} es fluoro;

R^3 es un grupo metilo;

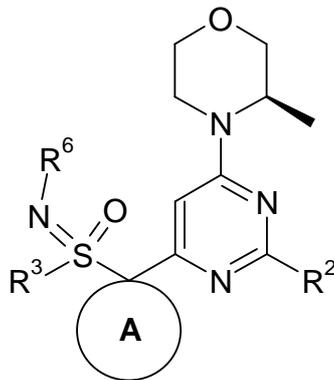
R^6 es hidrógeno; y

R^7 es hidrógeno.

10

15

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



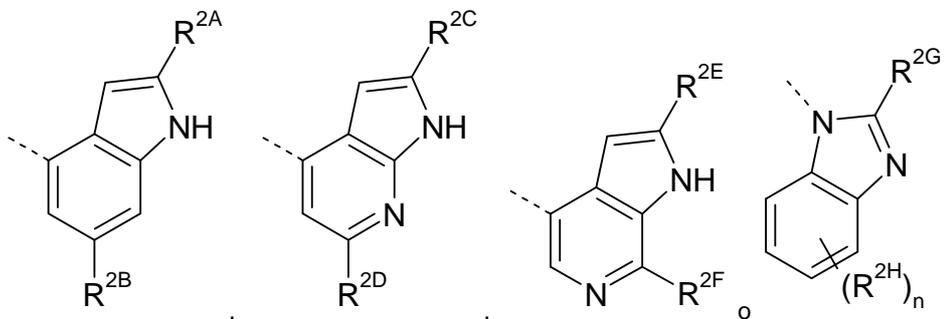
(Ia)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

El Anillo A es un anillo ciclopropilo;

R² es



- 5 n es 0;
 R^{2A} es hidrógeno;
 R^{2B} es hidrógeno;
 R^{2C} es hidrógeno;
 R^{2D} es hidrógeno;
 10 R^{2E} es hidrógeno;
 R^{2F} es hidrógeno;
 R^{2G} es -NHR⁷;
 R^{2H} es fluoro;
 R³ es un grupo metilo;
 15 R⁶ es hidrógeno; y
 R⁷ es metilo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o una combinación de compuestos que se seleccionan entre cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o una combinación de compuestos seleccionados entre cualquiera de

- 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-(S)-metilsulfonimidoil)metil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-(S)-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 25 N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-indol;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-indol;
 1-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 1-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 30 4-fluoro-N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 4-fluoro-N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
 35 N-metil-1-{4-[1-metil-1-((S)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 N-metil-1-{4-[1-metil-1-((R)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((S)-S-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((R)-S-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 40 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((S)-S-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2H-piran-4-il]pirimidin-2-il]-1H-indol;
 4-fluoro-N-metil-1-{4-[1-metil-1-((S)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 4-fluoro-N-metil-1-{4-[1-metil-1-((R)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 45 6-fluoro-N-metil-1-{4-[1-metil-1-((R)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 5-fluoro-N-metil-1-{4-[1-metil-1-((R)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;

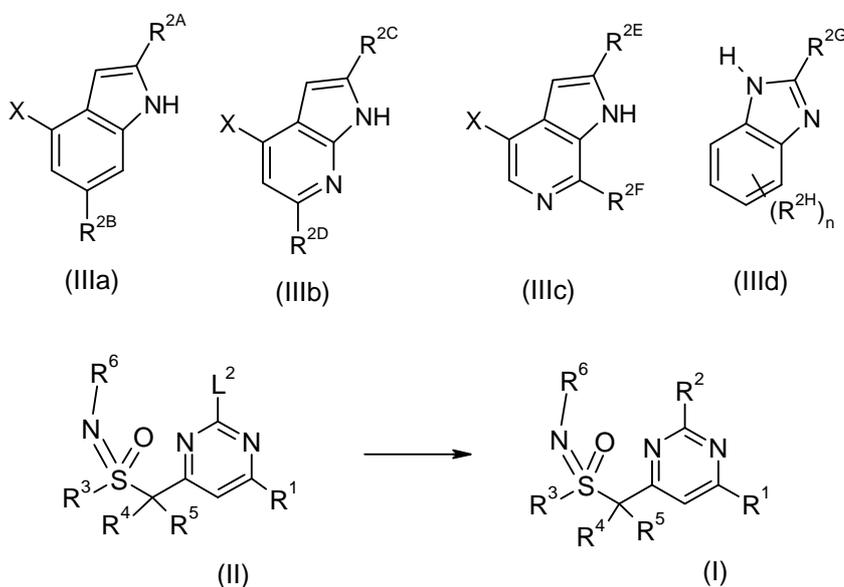
- 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
 5 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina; y
 10 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o una combinación de compuestos seleccionados entre cualquiera de

- 15 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(*R*)-(*S*-metilsulfonimidoil)metil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina;
N-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina; y
 20 una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (II), donde L² es un grupo saliente (tal como halo o -SMe, etc.), por reacción con un compuesto de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), donde X es un grupo adecuado (tal como un éster o ácido borónico) en presencia de un catalizador de Pd adecuado y un ligando fosfina en un solvente adecuado, tal como una mezcla de *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano, agua y etanol, en condiciones
 25 adecuadas tales como calentando en un reactor de microondas. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (II), donde L² es un grupo saliente (tal como halo o -SMe, etc.), por reacción con un compuesto de fórmula (IIIc) con una base adecuada, tal como NaH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un solvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado y un ligando fosfina en un solvente adecuado tal como dioxano.

30

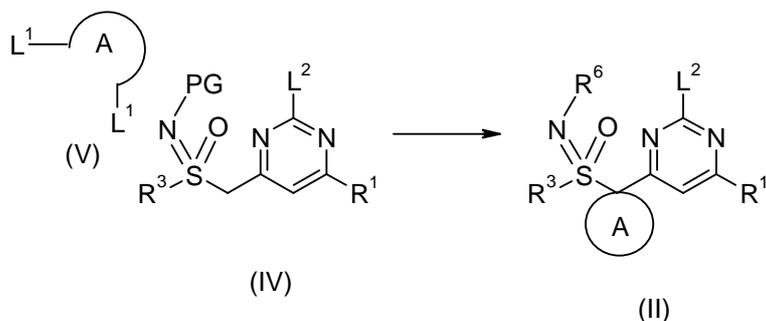


Se apreciará que un compuesto de fórmula (I) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (I) utilizando condiciones conocidas en la técnica.

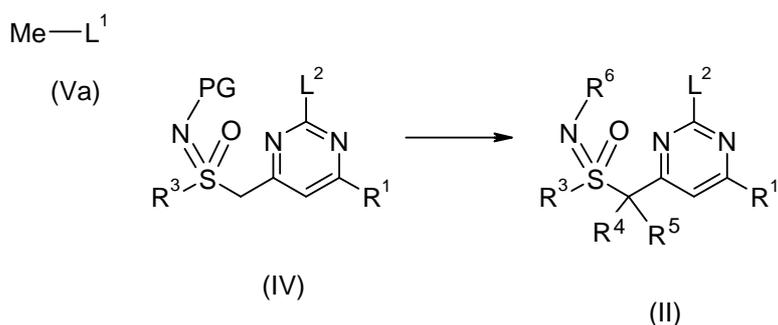
- 35 Los compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIIld) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se conocen en la técnica.

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

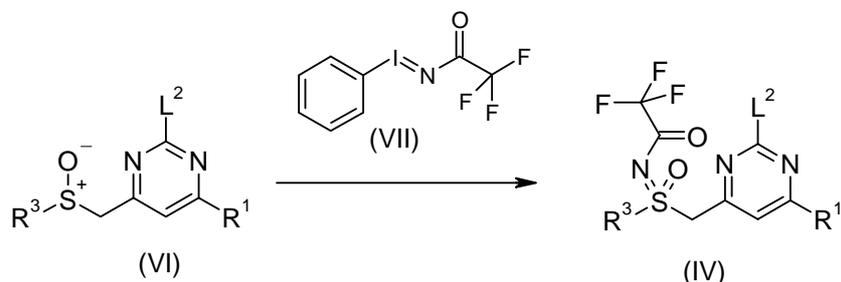
- Un compuesto de fórmula (II), donde R^6 es hidrógeno y R^4 y R^5 forman un Anillo A, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV), donde PG es un grupo protector adecuado, tal como trifluoroacetamida, con un compuesto de fórmula (V), donde A es una cadena alquilénica de 2 a 6 miembros opcionalmente sustituida, en la que 1 carbono puede estar reemplazado opcionalmente por O, N o S, y donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), y eliminación del grupo protector en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico o *tert*-butóxido de potasio, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, o utilizando una solución acuosa de hidróxido sódico y un solvente adecuado, tal como DCM o tolueno, con un agente de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio.



- 10 Un compuesto de fórmula (II), donde R^6 es hidrógeno y R^4 y R^5 son ambos metilo, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV), donde PG es un grupo protector adecuado tal como trifluoroacetamida, con un compuesto de fórmula (Va), donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), y eliminación del grupo protector en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

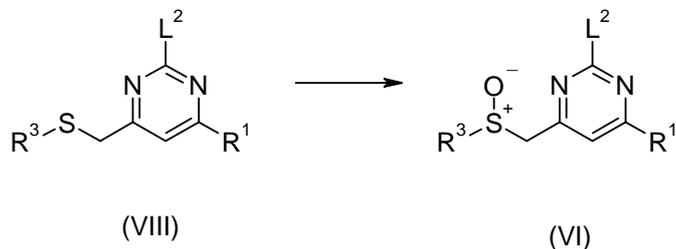


- 15 Un compuesto de fórmula (IV), donde PG es un grupo protector adecuado tal como trifluoroacetamida, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VI) con el iminoyodano (VII) que se puede preparar *in situ* a partir de diacetato de yodobenceno y trifluoroacetamida en un solvente adecuado, tal como DCM, en presencia de una base adecuada, tal como óxido de magnesio, y un catalizador tal como acetato de rodio.



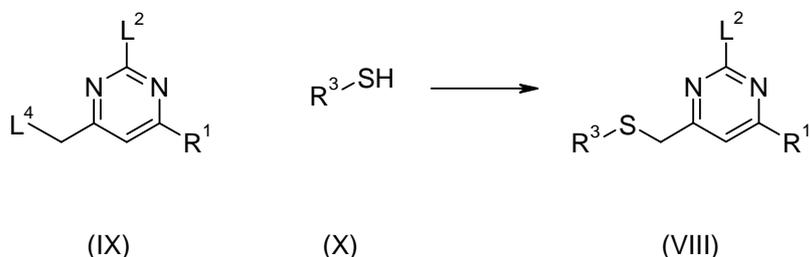
- 20 Un compuesto de fórmula (I), donde R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV), donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo o -SMe, etc.), con un compuesto de fórmula (IIIa), (IIIb) o (IIIc), donde X es un grupo adecuado (tal como un éster o ácido borónico) en presencia de un catalizador de Pd adecuado y un ligando fosfina en un solvente adecuado, tal como una mezcla de *N,N*-dimetilformamida, dimetoxietano, agua y etanol, en condiciones adecuadas, tales como calentando en un reactor de microondas, y eliminación del grupo protector trifluoroacetamida. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I), donde R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV), donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo o -SMe, etc.), con un compuesto de fórmula (IIId) con una base adecuada, tal como NaH, Na_2CO_3 , CS_2CO_3 o K_2CO_3 , en un solvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida, o en presencia de un catalizador de Pd adecuado y un ligando fosfina en un solvente adecuado, tal como dioxano, y eliminación de la trifluoroacetamida.

Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) utilizando condiciones conocidas en la técnica.

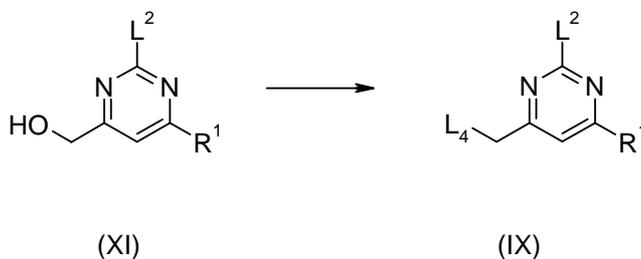


5

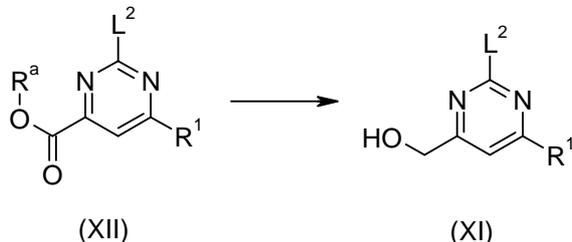
Un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IX), donde L⁴ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con un compuesto de fórmula (X) opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida.



10 Un compuesto de fórmula (IX) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XI) utilizando condiciones conocidas en la técnica.



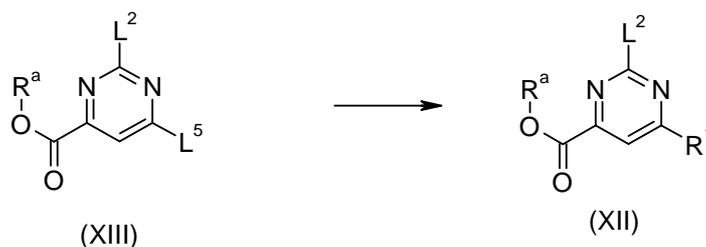
Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII) utilizando condiciones conocidas en la técnica.



15

Un compuesto de fórmula (XII), donde R¹ es un heterociclo enlazado a través de N, tal como morfolina, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con una amina cíclica, tal como morfolina, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como DCM. Un compuesto de fórmula (XII), donde R¹ es un heterociclo enlazado a través de C, tal como dihidropirano, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico R¹B(OH)₂ o el éster borónico R¹B(OR)₂, etc.) en presencia de un catalizador metálico adecuado (tal como paladio o cobre) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano.

20



Los compuestos de fórmula (XIII), las aminas cíclicas, los ácidos borónicos $\{R^1B(OH)_2\}$ y los ésteres borónicos $\{R^1B(OR)_2\}$ se pueden adquirir de proveedores comerciales o se conocen en la técnica.

Se apreciará que cuando el Anillo A es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno, este átomo de nitrógeno se puede proteger de forma adecuada (por ejemplo, un grupo *t*-butoxicarbamato o bencilo) y que el grupo protector puede eliminarse y, si es necesario, puede llevarse a cabo una reacción adicional sobre 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 de los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromática estándares o generarse mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente y, como tales, se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones de sustitución aromática estándares 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 tales procedimientos son bien conocidos en el campo de la química. Los 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 un ácido de Lewis (como el tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (como el tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio en alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la materia estarán familiarizados tanto con los casos en los que se necesita protección o en los que esta es deseable como con los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden emplear los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (a modo de ejemplo remítase a T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Así pues, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoílo. 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 alcanóilo o alcoxycarbonilo, o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético; y un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o por 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 ftaloílo que puede eliminarse por 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 alcanóilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoílo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones para la desprotección de los grupos protectores precedentes variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base, tal como hidróxido de sodio, o por

ejemplo un grupo *tert*-butilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo, que se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales conocidas en la materia.

Muchos de los intermedios definidos en la presente son nuevos y se proporcionan como una característica adicional de la invención.

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se pueden utilizar para evaluar los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la cinasa ATR.

(a) Ensayo enzimático -ATR

La ATR para utilizar en el ensayo enzimático *in vitro* se obtuvo a partir de extracto nuclear de HeLa (CIL Biotech, Mons, Bélgica) mediante inmunoprecipitación con antisuero policlonal de conejo dirigido contra los aminoácidos 400–480 de ATR (Tibbetts RS *et al.*, 1999, Genes Dev. 13:152-157) contenido en el siguiente tampón (HEPES 25 mM (pH 7.4), MgCl₂ 2 mM, NaCl 250 mM, EDTA 0.5 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, glicerol al 10% v/v y Tween 20 al 0.01% v/v). Los complejos de ATR-anticuerpo se aislaron del extracto nuclear mediante incubación con microesferas de A-Sefarosa (Sigma, #P3476) durante 1 hora y posteriormente mediante centrifugación para recuperar las microesferas. En un pocillo de una placa de 96 pocillos, se incubaron 10 µL de microesferas de Sefarosa que contenían ATR con 1 µg de sustrato glutatión-S-transferasa-p53N66 (glutatión-S-transferasa fusionada a 66 aminoácidos del NH₂ terminal de p53 expresada en *E.coli*) en tampón de ensayo de ATR (HEPES 50 mM (pH 7.4), NaCl 150 mM, MgCl₂ 6 mM, MnCl₂ 4 mM, Na₃VO₄ 0.1 mM, DTT 0.1 mM y glicerol al 10% (v/v)) a 37 °C en presencia o ausencia de inhibidor. Después de 10 minutos con agitación suave, se añadió ATP hasta una concentración final de 3 µM y la reacción continuó a 37 °C durante 1 hora más. La reacción se detuvo añadiendo 100 µL de PBS y la reacción se transfirió a una placa blanca de 96 pocillos opaca recubierta con glutatión (NUNC #436033) y se incubó durante la noche a 4°C. Esta placa se lavó posteriormente con PBS/Tween 20 al 0.05% (v/v), se secó y se analizó mediante una técnica ELISA (ensayo de inmunoabsorción enzimática) estándar con un anticuerpo anti-fosfoserina 15 de p53 (16G78) (Cell Signaling Technology, #9286). La detección del sustrato glutatión-S-transferasa-p53N66 fosforilado se llevó a cabo en combinación con anticuerpo secundario anti-ratón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano (Pierce, #31430). Se empleó una solución con quimioluminiscencia intensa (NEN, Boston, MA) para producir una señal y se llevó a cabo la detección quimioluminiscente con 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 tomada como la concentración con la cual se inhibe el 50% de la actividad enzimática).

(b) Ensayos celulares - ATR

ATM y ATR tienen respuestas diferentes y que se solapan a lesiones del ADN. Ambos deben participar y sus respuestas deben ser coordinadas. Ambas vías se deben activar con radiación ionizante, sin embargo, solo ATR se activa con UV. Debido a que el tratamiento UV no resulta práctico en un ensayo celular de alto rendimiento, se eligió el mimético UV 4NQ0 (Sigma) para activar el sistema de respuesta de ATR a lesiones del ADN.

Chk1, una proteína cinasa posterior a ATR, desempeña una función fundamental en el control del punto de control de lesiones del ADN. La activación de Chk1 implica la fosforilación de Ser317 y Ser345 (considerados el objetivo preferente de ATR para la fosforilación/activación). Este ensayo mide una disminución en la fosforilación de Chk1 (Ser 345) en células de adenocarcinoma de colon HT29 después del tratamiento con compuesto y el mimético UV 4NQ0. Los rangos de dosis de los compuestos se crearon diluyéndolos en DMSO al 100% y posteriormente aún más en medio de ensayo (EMEM, FCS al 10%, glutamina al 1%) utilizando un instrumento dosificador acústico Labcyte Echo. Las células se colocaron en placas Costar de 384 pocillos con una densidad de 9×10⁴ células por mL en 40 µL de EMEM, FCS al 10%, glutamina al 1% y se cultivaron durante 24 horas. Tras añadir el compuesto, las células se incubaron durante 60 minutos. A continuación, se añadió una concentración final de 4NQ0 de 3 µM (preparada en DMSO al 100%) utilizando el Labcyte Echo y las células se incubaron durante 60 min más. Las células se fijaron posteriormente añadiendo 40 µL de solución de formaldehído al 3.7% v/v durante 20 minutos. Tras eliminar el fijador, las células se lavaron con PBS y se permeabilizaron en 40 µL de PBS que contenía TritonTM X-100 al 0.1%. Las células se lavaron posteriormente y se añadieron 15 µL de solución de anticuerpo primario (pChk1 Ser345) y las placas se incubaron a 4 °C durante la noche. A continuación, el anticuerpo primario se retiró lavando y se añadieron 20 µL de solución de anticuerpo secundario (anticonejo de cabra conjugado con Alexa Fluor 488, Invitrogen) y Hoechst 33258 1 µM (Invitrogen) durante 90 min a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se dejaron en 40 µL de PBS. Las placas se leyeron posteriormente en un instrumento ArrayScan Vti para determinar las intensidades de tinción, y se obtuvieron las respuestas a las dosis, las cuales se utilizaron para determinar los valores de CI₅₀ para los compuestos.

(c) Ensayo celular - SRB

- El factor de potenciación (FP₅₀) para compuestos es una medida del incremento del efecto de un agente quimioterapéutico, cuando se utiliza combinado con un inhibidor de ATR. Específicamente, se calcula como la relación de la CI₅₀ de crecimiento celular controlado en presencia de un agente quimioterapéutico, normalmente carboplatino, dividida por la CI₅₀ de 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 garantizar un crecimiento exponencial durante la duración del ensayo (normalmente 1000-1500 células) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en un volumen de 80 µL y se incubaron durante la noche a 37 °C. Posteriormente, se administró DMSO como vehículo a las células o se trataron con compuestos de prueba en concentraciones fijas (normalmente de 1, 0.3 y 0.1 µM). Después de incubar durante 1 hora a 37 °C, las células se trataron además con una respuesta a la dosis de 10 puntos del agente quimioterapéutico, en función de su sensibilidad conocida (normalmente de 30-0.001 µg/mL para el carboplatino). Las células se dejaron crecer durante 5 días a 37 °C, después de lo cual se evaluó el crecimiento celular utilizando el ensayo de la 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 µL de ácido tricloroacético helado al 10% (p/v). Las placas se incubaron posteriormente a 4 °C durante 20 minutos antes de lavar 4 veces con agua. Cada pocillo se tiñó a continuación con 100 µL de SRB al 0.4% (p/v) en ácido acético al 1% durante 20 minutos antes de lavar 4 veces más con ácido acético al 1%. A continuación, las placas se secaron durante 2 horas a temperatura ambiente y el tinte se disolvió añadiendo 100 µL de base Tris a pH 8.5 a cada pocillo. Las placas se agitaron antes de medir su densidad óptica a 564 nm (DO₅₆₄).
- Para calcular el FP₅₀, los valores de la DO₅₆₄ obtenidos para la curva dosis-respuesta del agente quimioterapéutico se expresaron como un porcentaje del valor obtenido con células tratadas únicamente con vehículo. De forma similar, para actuar como control para incluir el inhibidor de ATR, se expresaron los valores del agente quimioterapéutico evaluado en combinación con una concentración fija de inhibidor de ATR como un porcentaje del valor obtenido con células tratadas únicamente con la concentración correspondiente de inhibidor de ATR. A partir de estas curvas controladas internamente, se calcularon los valores de CI₅₀, y el FP₅₀ se determinó como la relación entre estos valores, como se describió anteriormente. Los compuestos se compararon utilizando el valor de FP₅₀ para concentraciones de inhibidor de ATR que presentan una inhibición mínima del crecimiento cuando se utilizan solas. Los valores de IC₅₀ se calcularon con XLfit (IDBS, Surrey, R. U.) utilizando el modelo logístico #203 de cuatro parámetros de respuesta a la dosis. El ajuste de la curva superior (máx.) e inferior (mín.) fue libre y no fijo para 100% ni 0%, respectivamente.
- Los siguientes ensayos se pueden utilizar para evaluar los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la cinasa mTOR.

Ensayo enzimático - cinasa mTOR (Echo)

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 para inhibir la fosforilación por acción de mTOR recombinante.

- Una truncación C-terminal de mTOR que comprendía los residuos aminoacídicos 1362-2549 de mTOR (N.º de acceso a EMBL L34075) se expresó de forma estable como una fusión marcada con FLAG en células HEK293 como se describió en Vilella-Bach *et al.*, *Journal of Biochemistry*, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable de mTOR de células HEK293 marcadas con FLAG (1362-2549) se mantuvo sistemáticamente a 37 °C con CO₂ al 5% hasta una confluencia del 70-90% en medio crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, R. U., N.º de catálogo 41966-029) que contenía suero fetal bovino inactivado con calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, R. U., N.º de catálogo F0392), L-glutamina al 1% (Gibco, N.º de catálogo 25030-024) y 2 mg/mL de sulfato de geneticina (sulfato de G418; Invitrogen Limited, R. U., N.º de catálogo 10131-027). Tras la expresión en la línea celular de HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó utilizando la marca epitópica FLAG utilizando técnicas de purificación estándares.
- Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones patrón con una concentración de 10 mM en DMSO y se diluyeron con DMSO según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se dispensaron acústicamente, con un Labcyte Echo 550, alícuotas (120 nL) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanca de bajo volumen con 384 pocillos (Greiner Bio-one). Una mezcla de 12.12 µL de enzima mTOR purificada recombinante, sustrato peptídico biotinilado 2 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 una solución tampón [que comprendía tampón Tris-HCl a pH 7.4 (50 mM), EGTA (0.1 mM), albúmina de suero bovino (0.5 mg/mL), DTT (1.25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se incubó a temperatura ambiente durante 120 minutos.

- Los pocillos de control que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon por adición de 100% de DMSO en vez del compuesto de prueba. Los pocillos de control que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida se crearon por adición del compuesto LY294002 (100 µM). Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo mediante la adición de 5 µL de una mezcla de EDTA (150 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0.5 mg/mL) y tampón Tris-HCl a pH 7.4 (50 mM), que contenía Anticuerpo Monoclonal 1A5 anti-p70 S6 cinasa

(T389) (Cell Signalling Technology, N.º de catálogo 9206B), y se añadieron microesferas donantes de Estreptavidina AlphaScreen yceptoras de Proteína A (200 ng; Perkin Elmer, N.º de catálogo 6760617, respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron reposar durante la noche 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.

- 5 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 microesferas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el Anticuerpo Monoclonal 1A5 anti-p70 S6 cinasa (T389) asociado a las microesferasceptoras de Proteína A Alphascreen. Al excitar con luz láser a 680 nm, el complejo microesfera donante:microesfera aceptora produce una señal cuantificable. Por consiguiente, la presencia de actividad de la cinasa mTOR produce una señal en el ensayo. En presencia de un inhibidor de la cinasa mTOR, la fuerza de la señal disminuye.

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

Ensayo celular - fosfo-Ser473 en Akt

- 15 Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la fosforilación de la Serina 473 en Akt evaluada con la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placas que puede utilizarse para cuantificar rápidamente las características de las imágenes generadas por escaneo con láser.

Se mantuvo sistemáticamente una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, R. U., N.º de catálogo HTB-132) a 37 °C con CO₂ al 5% hasta una confluencia del 70-90% en DMEM que contenía FCS inactivado con calor al 10% y L-glutamina al 1%.

- 20 Para este ensayo se despegaron las células del matraz de cultivo con 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, EE. UU.; N.º de catálogo AT104) utilizando métodos de cultivo tisular estándares y se resuspendieron en un medio para obtener una densidad de 3.75×10^4 células por mL. Se sembraron alícuotas (40 µl) en cada pocillo de una placa negra de 384 pocillos (Greiner, N.º de catálogo 781091) para obtener una densidad de ~15000 células por pocillo. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C con CO₂ al 5% para permitir su adhesión.

- 25 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 patrón 10 mM en DMSO. Los compuestos se administraron utilizando un sistema dosificador acústico (Labcyte Echo® Liquid Handling Systems, Labcyte Inc. 1190 Borregas Avenue, Sunnyvale, California 94089, EE. UU.). Como control de la respuesta mínima, cada placa contenía pocillos con una concentración final de 100 µM de LY294002 (Calbiochem, Beeston, R. U., N.º de catálogo 440202). Como control de la respuesta máxima, los pocillos contenían DMSO al 1% en lugar de compuesto de prueba. Después de la incubación, el contenido de las placas se fijó por tratamiento con una solución acuosa de formaldehído al 1.6% (Sigma, Poole, Dorset, R. U., N.º de catálogo F1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 30 Todos los pasos subsiguientes de aspiración y lavado se llevaron a cabo utilizando una lavadora de placas Tecan (velocidad de aspiración = 10 mm/s). La solución de fijación se retiró y el contenido de las placas se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS; 80 µl; Gibco, N.º de catálogo 10010015). El contenido de las placas se trató durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (20 µl) de un tampón de permeabilización celular que consistía en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0.5%. El tampón de 'permeabilización' se retiró y los sitios de unión no específicos se bloquearon por tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (20 µl) de un tampón de bloqueo que consistía en un 5% de leche descremada deshidratada ['Marvel' (nombre comercial registrado); Premier Beverages, Stafford, G. B.] en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0.05%. El tampón de 'bloqueo' se retiró y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con solución de anticuerpo anti-fosfo-Akt de conejo (Ser473) (20 µl por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, R. U., N.º de catálogo 9277) que se había diluido con una proporción 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron tres veces con 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 (20 µL por pocillo; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, R. U., N.º de catálogo A11008) que se había diluido con una proporción 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron tres veces con una mezcla de PBS y Tween-20 al 0.05%. Se añadió una alícuota de PBS (50 µL) a cada pocillo y las placas se sellaron con sellante de placas negro, y la señal de fluorescencia se detectó y analizó.

Se analizaron los datos de fluorescencia de respuesta a la dosis obtenidos para cada compuesto y el grado de inhibición de la Serina 473 en Akt se expresó como un valor de CI_{50} .

- 50 Los compuestos que mostraron una actividad reducida contra mTOR pueden mejorar los efectos inespecíficos.

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

- 55 Prueba (a):- CI_{50} frente a la cinasa ATR en concentraciones menores de 10 µM, en particular de 0.001 - 1 µM para muchos compuestos.

ES 2 514 325 T3

Los siguientes ejemplos se evaluaron en la prueba (a) de ensayo enzimático:

Ejemplo	IC ₅₀ medio de ATR (uM)	ATR Número de pruebas individuales
1.01	0.03403	3
2.02	0.003747	3
2.03	0.005607	4

Los siguientes ejemplos se evaluaron en la prueba (b) de ensayo celular:

Ejemplo	IC ₅₀ medio de ATR (uM)	ATR Número de pruebas individuales
1.01	0.581	4
2.01	0.2355	14
2.02	0.05834	36
2.03	0.007053	16
2.04	0.02182	9
2.05	0.07577	4
2.06	0.01292	2
2.07	0.002578	2
2.08	0.002757	2
2.09	0.1593	2
2.10	0.109	2
2.11	0.01376	2
3.01	0.01279	4
3.02	0.008428	3
4.01	0.05361	4
4.02	0.03977	3
4.03	0.05112	2
5.01	0.06255	3
5.02	0.07085	3
5.03	0.03313	3
5.04	0.01618	3
5.05	0.01828	3
5.06	0.0444	3
5.07	0.02899	2
5.08	0.01007	2
5.09	0.01796	2
5.10	0.04703	2

5 Los siguientes ejemplos se evaluaron en la prueba (c) de ensayo celular en SRB

Célula	Tratamiento	Número de pruebas individuales	IC ₅₀ (ug/mL)	D.S.	FP ₅₀
HT29	Carboplatino	2	11.798	1.220	
HT29	Carboplatino + Ejemplo 2.03 0.3 uM	2	0.63	0.064	18.721
HT29	Carboplatino + Ejemplo 2.03 0.1 uM	2	2.009	0.274	5.887
HT29	Carboplatino + Ejemplo 2.03 0.03 uM	2	5.740	0.075	2.057
HT29	Carboplatino	2	12.519	1.224	

(continuación)

Célula	Tratamiento	Número de pruebas individuales	IC ₅₀ (ug/mL)	D.S.	FP ₅₀
HT29	Carboplatino + Ejemplo 2.02 0.3 uM	2	2.991	0.507	4.211
HT29	Carboplatino + Ejemplo 2.02 0.1 uM	2	6.372	0.073	1.966
HT29	Carboplatino + Ejemplo 2.02 0.03 uM	2	9.395	0.680	1.331

Nota: las medias son medias aritméticas.

- 5 Los compuestos pueden seleccionarse además en función de 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 presentan la ventaja de que poseen actividad farmacológica. En particular, los compuestos de la presente invención modulan la cinasa ATR. Las propiedades inhibitoras de los compuestos de fórmula (I) pueden demostrarse utilizando los procedimientos de prueba expuestos en esta sección y en la sección experimental. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades mediadas por la cinasa ATR en animales humanos y no humanos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, asociado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, o en forma de un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la técnica. Así pues, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o varios agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 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, que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 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 dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración de acuerdo con principios habituales de la medicina.

35 Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (I) con fines terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará de forma que se suministre una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, el cual se podrá administrar en dosis divididas si fuera necesario. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así pues, por ejemplo, para la administración intravenosa se utilizará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis en el rango, por ejemplo, de 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Normalmente, las formas farmacéuticas unitarias contendrán de aproximadamente 10 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Tal como se dispone en la presente, se sabe que la cinasa ATR desempeña funciones en la tumorigénesis, así como también en muchas otras enfermedades. Hemos descubierto que los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad antitumoral potente que se cree que se obtiene mediante la inhibición de la cinasa ATR.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención son valiosos como agentes antitumorales. Particularmente, los compuestos de la presente invención son valiosos como agentes antiproliferativos, apoptóticos y/o antiinvasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades en las que se desarrollan tumores sólidos y/o líquidos. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de ATR. Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de los tumores que son mediados únicamente o en parte por ATR. Los compuestos, por lo tanto, se pueden utilizar para producir un efecto inhibitorio de la enzima ATR en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

Tal como se dispone en la presente, los inhibidores de la cinasa ATR deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer y en particular tumores sólidos como carcinomas y sarcomas, y en las leucemias y neoplasias linfoides, y en particular para el tratamiento, por ejemplo, del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluidos el carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata, y del cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello del útero y vulva, y de leucemias [incluidas la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia linfocítica aguda (LLA) y la leucemia mielógena crónica (LMC)], el mieloma múltiple y linfomas.

Los efectos anticancerosos que son por lo tanto útiles en el tratamiento del cáncer en un paciente incluyen, pero no se limitan a, efectos antitumorales, la tasa de respuesta, el tiempo que transcurre hasta el avance de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Los efectos antitumorales de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la inhibición del crecimiento del tumor, el retraso del crecimiento del tumor, la regresión del tumor, la contracción del tumor, que transcurra más tiempo antes de que el tumor vuelva a crecer después de la interrupción del tratamiento y la ralentización del avance de la enfermedad. Los efectos anticancerosos incluyen el tratamiento profiláctico así como también el tratamiento de la enfermedad existente.

Un inhibidor de la cinasa ATR, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también puede ser útil para el tratamiento de pacientes con cánceres, incluidos, sin carácter limitante, neoplasias hematológicas tales como la leucemia, mieloma múltiple, linfomas tales como la enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodkinianos (incluido el linfoma de células del manto) y síndromes mielodisplásicos, y también tumores sólidos y sus metástasis tales como el cáncer de mama, el cáncer de pulmón (carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma escamocelular), cáncer de endometrio, tumores del sistema nervioso central tales como gliomas, tumor neuroepitelial disembrionárico, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma y teratoma, cánceres del tracto gastrointestinal tales como cáncer gástrico, cáncer 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, el melanoma metastásico), cánceres de tiroides, cánceres de cabeza y cuello, y cánceres de las glándulas salivares, próstata, testículo, ovario, cuello del útero, útero, vulva, vejiga, riñón (incluidos el carcinoma de células renales, el oncocitoma renal y de células claras), carcinomas escamocelulares, sarcomas tales como osteosarcoma, condrosarcoma, leiomiomas, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Ewing, tumor estromal gastrointestinal (TEGI), sarcoma de Kaposi y cánceres pediátricos tales como rhabdomiomas y neuroblastomas.

Se espera que los compuestos de la presente invención que comprenden la administración o el uso de un inhibidor de la cinasa ATR, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sean particularmente útiles para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas, cánceres de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central y sus metástasis, y también para el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena aguda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar como medicamento en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, como un agente antiinvasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.

- De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.
- 5 De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.
- De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, como agente antiinvasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como el cáncer.
- 10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, tal como el cáncer, en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.
- 15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se define en la presente para utilizar en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de la cinasa ATR.
- De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de la cinasa ATR.
- 20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en la producción de un efecto inhibidor de la cinasa ATR.
- De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para utilizar en la producción de un efecto inhibidor de la cinasa ATR.
- 25 De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.
- 30 De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en el tratamiento de tumores sólidos tales como el carcinoma y sarcomas, y las leucemias y neoplasias linfoides.
- De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluidos el carcinoma pulmonar microcítico, el carcinoma pulmonar no microcítico y el cáncer bronquioloalveolar) y de próstata.
- 35 De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en el tratamiento del cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello del útero y vulva, y leucemias (incluidas la LLA, la LLC y la LMC), el mieloma múltiple y linfomas.
- 40 De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en el tratamiento del cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, endometrio, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello del útero y vulva, y leucemias (incluidas la LLA, la LLC y la LMC), el mieloma múltiple y linfomas.
- 45 De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en el tratamiento del cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, endometrio, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello del útero y vulva, y leucemias (incluidas la LLA, la LLC y la LMC), el mieloma múltiple y linfomas.
- 50 De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente para utilizar en el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de endometrio, 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 la leucemia mielógena aguda.
- De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para utilizar

en el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de tumores sólidos tales como el carcinoma y sarcomas, y las leucemias y neoplasias linfoides.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluidos el carcinoma pulmonar microcítico, el carcinoma pulmonar no microcítico y el cáncer bronquioloalveolar) y de próstata.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento del cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello del útero y vulva, y leucemias (incluidas la LLA, la LLC y la LMC), el mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer gástrico, sarcomas, cánceres de cabeza y cuello, tumores del sistema nervioso central y sus metástasis, y también para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda.

Tal como se dispone en la presente, los efectos *in vivo* 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 se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), se administra concurrente o secuencialmente, o como un preparado combinado, con otro tratamiento utilizado en el control de una enfermedad oncológica.

En particular, el tratamiento definido en la presente se puede aplicar como terapia única o puede incluir, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia. Por lo tanto, los compuestos de la invención también se pueden utilizar combinados con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer.

Los agentes adecuados que se pueden utilizar combinados incluyen:-

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de estos, como los que se utilizan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como paclitaxel y taxotere); e inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecinas);

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

(iii) agentes antiinvasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de cinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 6658-6661) e inhibidores de la metaloproteinasas como marimastat; e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, este tipo de inhibidores incluyen anticuerpos anti-factor de crecimiento y anticuerpos anti-receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]); dichos inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasas, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la familia de la tirosina cinasa EGFR

- como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina cinasa 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 tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006)) e inhibidores de la señalización celular a través las cinasas MEK y/o Akt;
- (v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) y los inhibidores del receptor VEGF de tirosina cinasa como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 de WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi) quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 de WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$ y angiostatina)];
- (vi) agentes que provocan daño vascular tales como combretastatin A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo, las que tienen como blanco de acción los indicados anteriormente, como ISIS 2503, un agente antisentido anti-ras;
- (viii) métodos genoterápicos, entre ellos métodos para reemplazar genes aberrantes como el gen p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, o métodos GDEPT (terapia con profármacos activados enzimáticamente dirigida por genes) como los que utilizan citosina desaminasa, cinasa de timidina o una enzima nitroreductasa bacteriana y tratamientos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como por ejemplo, la genoterapia para tratar la multiresistencia a fármacos; y
- (ix) métodos inmunoterápicos, entre ellos métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas tales como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos antiidiotípicos.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la preparación de un medicamento para utilizar como adjunto en la terapia contra el cáncer o para potenciar células tumorales para tratarlas con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define en la presente combinado con radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos para utilizar en el tratamiento del cáncer.
- La presente invención se ilustrará adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida se adquirieron de proveedores comerciales. Todos los solventes y reactivos comerciales tenían calidad analítica y se usaron tal como se recibieron.

Experimentación general

- La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes Ejemplos en los cuales, generalmente:
- (i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (TA), es decir, en el rango de 17 a 25 °C y en atmósfera de un gas inerte, tal como N₂ o Ar, a no ser que se indique lo contrario;
- (ii) en general, el curso de las reacciones se monitorizó mediante cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alta resolución analítica (HPLC) que normalmente estaba acoplada a un espectrómetro de masas (LCMS). Los tiempos de reacción que se dan no son necesariamente los mínimos que se pueden obtener;
- (iii) en caso necesario, las soluciones orgánicas se secaron con MgSO₄ o Na₂SO₄ anhidro, se llevaron a cabo procedimientos de tratamiento utilizando técnicas de separación de fases convencionales o utilizando SCX como se describe en (xiii), se llevaron a cabo evaporaciones mediante evaporación rotatoria al vacío o en un Genevac HT-4 / EZ-2 o Biotage V10;
- (iv) los rendimientos, cuando se indiquen, no son necesariamente los máximos que se pueden obtener y, cuando se requirió, las reacciones se repitieron si se necesitaba una mayor cantidad del producto de reacción;
- (v) en general, las estructuras de los productos finales de fórmula (I) se confirmaron mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrales de masas; los datos de los espectros de masas con ionización por electronebulización se obtuvieron utilizando un LC/espectrómetro de masas Waters ZMD o Waters ZQ, que registraba tanto datos de iones positivos como negativos; generalmente, se indican únicamente los iones que se refieren a la estructura original; los valores de los desplazamientos químicos de RMN de protón se midieron en la escala delta con

un espectrómetro Bruker DPX300 que operaba con una potencia de campo de 300 MHz, un Bruker DRX400 que operaba a 400 MHz, un Bruker DRX500 que operaba a 500 MHz o un Bruker AV700 que operaba a 700 MHz. A menos que se indique lo contrario, los espectros de RMN se obtuvieron a 400 MHz en d^6 -sulfóxido de dimetilo. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuatriplete; m, multiplete; a, ancho; q, quintete;

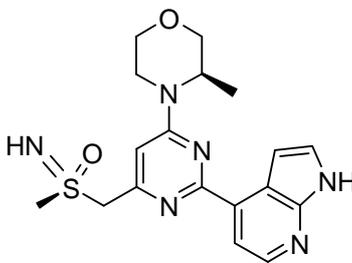
- 5 (vi) a menos que se indique lo contrario, los compuestos que contienen un átomo de carbono y/o de azufre asimétricos no se resolvieron;
- (vii) los intermedios no se purificaron necesariamente del todo pero sus estructuras y su pureza se comprobaron mediante TLC, HPLC analítica y/o análisis por RMN y/o espectrometría de masas;
- (viii) a menos que se indique lo contrario, la cromatografía flash en columna (CFC) se realizó en sílice Merck Kieselgel 10 (Art. 9385) o en sílice de fase inversa (gel de sílice 90 C18 de Fluka) o en cartuchos Silicycle (sílice de 40-63 μm , de 4 a 330 g de peso) o en cartuchos Grace resolv (4-120 g) o en columnas RediSep Rf 1.5 Flash o en columnas RediSep Rf Gold Flash de alto rendimiento (150-415 g de peso) o en columnas de fase inversa RediSep Rf Gold C18 (sílice de 20-40 μm) de forma manual o automática utilizando un sistema Isco Combi Flash Companion o un sistema similar;
- 15 (ix) La HPLC preparativa en fase inversa (RP HPLC) se realizó en gel de sílice C18 de fase inversa, por ejemplo, en una columna preparativa de fase inversa Waters 'Xterra' o 'XBridge' (sílice de 5 μm , 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) o en una columna preparativa de fase inversa Phenomenex "Gemini" o 'AXIA' (sílice de 5 μm , 110A, 21.1 mm de diámetro, 100 mm de longitud) empleando mezclas de polaridad decreciente como eluyente, por ejemplo [que contenían un 0.1-5% de ácido fórmico o un 1-5% de hidróxido de amonio acuoso ($d=0.88$)] como solvente A y acetonitrilo como solvente B o MeOH: MeCN 3:1; un procedimiento típico sería el siguiente: un gradiente de solventes 20 en 9.5 minutos, con una velocidad de 25 mL por minuto, partiendo de una mezcla 85:15 (o una proporción alternativa, según proceda) de los solventes A y B, respectivamente, hasta una mezcla 5:95 de los solventes A y B;
- (x) se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analítica; en general, se utilizó sílice de fase inversa con una velocidad de flujo de aproximadamente 1 mL/minuto y la detección fue mediante espectrometría de masas con ionización por electronebulización y mediante absorbancia UV a una longitud de onda de 254 nm. La HPLC analítica se llevó a cabo 25 en gel de sílice C18 de fase inversa, en una columna de fase inversa preparativa Phenomenex "Gemini" (gel de sílice de 5 μm , 110 A, 2 mm de diámetro, 50 mm de longitud) empleando como eluyente mezclas de polaridad decreciente, por ejemplo, mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico o un 0.1% de amoniaco) como solvente A y acetonitrilo como solvente B o MeOH: MeCN 3:1. Un método de HPLC analítico típico sería el siguiente: un gradiente de solventes en 4 minutos, con una velocidad de aproximadamente 1 mL por minuto, partiendo 30 de una mezcla 95:5 de los solventes A y B, respectivamente, hasta una mezcla 5:95 de los solventes A y B;
- (xi) cuando ciertos compuestos se obtuvieron como una sal de adición de ácido, por ejemplo, una sal de monoclóhidrato o una sal diclorhidrato, la estequiometría de la sal se basó en el número y la naturaleza de los grupos básicos del compuesto; la estequiometría exacta de la sal no se determinó generalmente, por ejemplo, por medio de datos del análisis elemental;
- 35 (xii) cuando las reacciones mencionan el uso de un microondas, se utilizó 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 columnas Isolute SPE flash SCX-2 o SCX-3 (International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, R. U.);
- 40 (xiv) se utilizaron los siguientes métodos de HPLC preparativa quiral; en general, una velocidad de flujo de 10-350 mL/minuto y la detección fue mediante absorción UV a una longitud de onda de 254 nm. Se utilizó una concentración de muestra de aproximadamente 1-100 mg/mL en una mezcla de solventes adecuada, tal como MeOH, EtOH o iPA opcionalmente mezclados con isohexano o heptano, con un volumen de inyección de 0.5-100 mL, un tiempo de análisis de 10-150 minutos y una temperatura típica del horno de 25-35 $^{\circ}\text{C}$;
- 45 (xv) se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analítica quiral; en general, una velocidad de flujo de 1 mL/minuto y la detección fue mediante absorción UV a una longitud de onda de 254 nm. Se utilizó una concentración de muestra de aproximadamente 1 mg/mL en un solvente adecuado, tal como EtOH, con un volumen de inyección de aproximadamente 10 μL y un tiempo de análisis de 10-60 minutos y una temperatura típica del horno de 25-35 $^{\circ}\text{C}$;
- 50 (xvi) se utilizaron los siguientes métodos de SFC (cromatografía de fluidos supercríticos) preparativa quiral; en general, una velocidad de flujo de aproximadamente 70 mL/minuto y la detección fue mediante absorción UV a una longitud de onda de 254 nm. Se utilizó una concentración de muestra de aproximadamente 100 mg/mL en un solvente adecuado, tal como MeOH, con un volumen de inyección de aproximadamente 0.5 mL, un tiempo de análisis de 10-150 minutos y una temperatura típica del horno de 25-35 $^{\circ}\text{C}$;
- (xvii) en general, los Ejemplos se nombraron utilizando ACD Name Ver 10.06 y los compuestos intermedios se nombraron utilizando "Structure to Name", parte de ChemDraw Ultra 11.0.2 de CambridgeSoft;

(xviii) además de las abreviaturas mencionadas anteriormente, se emplearon también las siguientes:

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
Et ₂ O	éter dietílico	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Ac ₂ O	anhídrido acético	DMAP	4-dimetilaminopiridina
h	hora(s)	EtOH	etanol
MTBE	Éter <i>tert</i> -butil metílico		

Ejemplo 1.01

5 4-{4-[(3*R*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(*R*)-(S-metilsulfonidoil)metil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



Se disolvió (*R*)-3-metil-4-(6-((*R*)-*S*-metilsulfonidoilmetil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (98 mg, 0.18 mmol) en MeOH (10 mL) y DCM (10 mL), y se calentó hasta 50 °C. A continuación, se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0.159 mL, 0.32 mmol) y se continuó calentando durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en DME:agua:MeCN 2:1:1 (4 mL) y después se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron y el residuo se lavó con Et₂O (1 mL) para obtener el compuesto del título (34.6 mg, 49%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (3H, d), 3.17 (3H, s), 3.39 (1H, tt), 3.62 (1H, td), 3.77 (1H, dd), 3.85 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.37 - 4.48 (2H, c), 4.51 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.42 (1H, d), 10.16 (1H, s); *m/z* (ES⁺) MH⁺, 387.19;

La (*R*)-3-metil-4-(6-((*R*)-*S*-metilsulfonidoilmetil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

a) Se añadieron (*R*)-3-metilmorfolina (7.18 g, 71.01 mmol) y trietilamina (12.87 mL, 92.31 mmol) a 2,4-dicloropirimidin-6-carboxilato de metilo (14.70 g, 71.01 mmol) en DCM (100 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas. Se añadió agua (100 mL), las capas se separaron y se extrajeron con DCM (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se concentraron al vacío y el residuo se lavó con Et₂O para obtener 2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-carboxilato de (*R*)-metilo (14.77 g, 77%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.35 (3H, d), 3.34 (1H, td), 3.55 (1H, td), 3.70 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.97 (3H, s), 4.03 (1H, dd), 4.12 (1H, s a), 4.37 (1H, s a), 7.15 (1H, s); *m/z* (ESI⁺) MH⁺, 272.43.

25 El líquido se concentró en sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de un 20 a un 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron para obtener 2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-carboxilato de (*R*)-metilo (1.659 g, 9%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.35 (3H, d), 3.33 (1H, td), 3.55 (1H, td), 3.69 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.97 (3H, s), 4.03 (1H, dd), 4.12 (1H, s a), 4.36 (1H, s a), 7.15 (1H, s); *m/z* (ESI⁺) MH⁺, 272.43.

30 b) Se añadió borohidruro de litio, 2M en THF (18 mL, 36.00 mmol), gota a gota a 2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-carboxilato de (*R*)-metilo (16.28 g, 59.92 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C en un periodo de 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 18 horas más. Se añadió agua (200 mL) y el THF se evaporó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), y las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y a continuación se evaporaron para obtener (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metanol (14.54 g, 100%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificar; ¹H RMN

(400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 2.65 (1H, s a), 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, s a), 4.59 (2H, s), 6.44 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 244.40.

- c) Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4.62 mL, 59.67 mmol) gota a gota a (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metanol (14.54 g, 59.67 mmol) y trietilamina (8.32 mL, 59.67 mmol) en DCM (250 mL) a 25 °C en un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para obtener metanosulfonato de (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metilo (20.14 g, 105%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional; ¹H RMN (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, s a), 5.09 (2H, d), 6.52 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 322.83.

Como alternativa, este paso se puede llevar a cabo como se indica a continuación:

- En un matraz de reacción de 3 L fijo con termostato Huber 360, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (0.120 L, 858.88 mmol) en una porción a una solución agitada de (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metanol (161 g, 660.68 mmol) en DCM (7.5 vol) (1.2 L) a 20 °C (se observó un aumento de temperatura de 3 °C). La mezcla se enfrió hasta 5 °C y a continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.062 L, 792.81 mmol) gota a gota en 15 minutos, sin permitir que la temperatura interna superara los 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas y después se mantuvo (sin agitar) a TA durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (1.6 L, 10 vol) y la capa acuosa se separó y se extrajo posteriormente con DCM (2 x 1.6 L, 2 x 10 vol). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico al 50%/agua (1.6 L, 10 vol), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y después se evaporaron para obtener una mezcla compuesta por aproximadamente dos tercios de metanosulfonato de (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metilo y un tercio de (*R*)-4-(2-cloro-6-(clorometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (216 g), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

- d) Se añadió yoduro de litio (17.57 g, 131.27 mmol) a metanosulfonato de (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metilo (19.2 g, 59.67 mmol) en dioxano (300 mL) y se calentó hasta 100 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desactivó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de bisulfito sódico 2 M (400 mL), agua (400 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 mL), se secaron con MgSO₄ y posteriormente se evaporaron. El residuo se lavó con Et₂O para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (13.89 g, 66%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 3.28 (1H, td), 3.54 (1H, td), 3.69 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.29 (1H, s a), 6.41 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 354.31.

Las aguas madres se concentraron y se lavaron con Et₂O para obtener más (*R*)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2.46 g, 12%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 3.28 (1H, td), 3.54 (1H, td), 3.69 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.30 (1H, s), 6.41 (1H, s); m/z: (ESI+) MH⁺, 354.31.

Como alternativa, este paso se puede llevar a cabo como se indica a continuación:

- Se disolvieron metanosulfonato de (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metilo (80 g, 248.62 mmol) y yoduro de litio (83 g, 621.54 mmol) en dioxano (300 mL), y a continuación se calentó a 107 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con agua (250 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL), la capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se añadió Et₂O, la mezcla se hizo pasar a través de sílice (4 pulgadas) y se eluyó con Et₂O. Las fracciones que contenían producto se evaporaron y el residuo se lavó posteriormente con Et₂O para obtener un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (75 g, 86%); m/z: (ESI+) MH⁺, 354.27.

- e) Se disolvió (*R*)-4-(2-cloro-6-(yodometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (17.0 g, 48.08 mmol) en DMF (150 mL), a esta solución se le añadió metanotiolato de sodio (3.37 g, 48.08 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 25 °C. La mezcla de reacción se desactivó con agua (50 mL) y posteriormente se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y a continuación se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 50 a un 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-(metiltiometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (12.63 g, 96%); m/z: (ES+) MH⁺, 274.35.

Como alternativa, (*R*)-4-(2-cloro-6-(metiltiometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina se puede preparar como se indica a continuación:

- En un recipiente de 3 L fijo, se añadió tiometóxido sódico (al 21% en agua) (216 g, 646.69 mmol) gota a gota en 5 minutos a una solución agitada de una mezcla compuesta por aproximadamente dos tercios de metanosulfonato de (*R*)-(2-cloro-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)metilo y un tercio de (*R*)-4-(2-cloro-6-(clorometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (130.2 g, 431 mmol) y yoduro de sodio (1.762 mL, 43.11 mmol) en MeCN (1 L) a TA (la temperatura se redujo desde 20 °C hasta 18 °C durante la adición y, después, en los 5 minutos siguientes a la adición, aumentó hasta 30 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después de diluyó con EtOAc (2 L), y se lavó secuencialmente con agua (750 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 L). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y posteriormente se evaporó para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-(metiltiometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (108 g, 91%); ¹H RMN (400 MHz,

DMSO-*d*₆) 1.20 (3H, d), 2.07 (3H, s), 3.11 - 3.26 (1H, m), 3.44 (1H, td), 3.53 (2H, s), 3.59 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.92 (1H, dd), 3.92 - 4.04 (1H, s a), 4.33 (1H, s), 6.77 (1H, s); m/z (ES+) MH^+ , 274.36;

f) Se disolvió (*R*)-4-(2-cloro-6-(metiltiometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (12.63 g, 46.13 mmol) en DCM (100 mL), a esta solución se le añadió mCPBA (7.96 g, 46.13 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 25 °C. Se añadió una porción adicional de mCPBA (0.180 g). La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de Na₂CO₃ (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y a continuación se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (80 mL) en un erlenmeyer de 150 mL que se introdujo en un vaso de precipitados que contenía Et₂O (200 mL) y el sistema se cubrió con película de laboratorio y se dejó reposar durante 3 días. Los cristales obtenidos se filtraron, se trituraron y se sometieron a ultrasonidos con Et₂O. El procedimiento de cristalización se repitió para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-((*R*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina como cristales con forma de aguja blancos (3.87 g, 29%); 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 2.62 (3H, s), 3.30 (1H, td), 3.53 (1H, td), 3.68 (1H, dd), 3.76 (2H, dd), 3.95 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.02 (1H, s), 4.32 (1H, s), 6.42 (1H, s).

El líquido remanente de la primera difusión de vapor se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-((*S*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina como una goma naranja (5.70 g, 43%); 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 2.62 (3H, d), 3.29 (1H, td), 3.54 (1H, td), 3.68 (1H, dd), 3.73 - 3.82 (2H, m), 3.94 (1H, dd), 4.00 (2H, dd), 4.33 (1H, s), 6.42 (1H, s).

Como alternativa, este paso se puede llevar a cabo como se indica a continuación:

20 Se añadió metaperyodato sódico (64.7 g, 302.69 mmol) en una porción a (*R*)-4-(2-cloro-6-(metiltiometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (82.87 g, 302.69 mmol) en agua (500 mL), EtOAc (1000 mL) y MeOH (500 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió metabisulfito sódico (50 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y después se evaporó parcialmente para eliminar el MeOH. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y después se evaporó. La capa acuosa se lavó con DCM (3 x 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y después se evaporaron. Los residuos se combinaron y se disolvieron en DCM (400 mL), y se purificaron mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron, y el residuo se disolvió en DCM (400 mL) y posteriormente se dividió en cuatro botellas de 450 mL. Se colocó una tapa de papel de aluminio sobre la boca de cada botella y se hicieron unas pocas perforaciones en cada tapa. Las botellas se colocaron en parejas sobre una bandeja grande que contenía Et₂O (1000 mL), posteriormente se cubrieron y sellaron con una segunda bandeja de vidrio, y se dejaron reposar durante 11 días. Los cristales con forma de aguja blancos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío. Los cristales se disolvieron en DCM (200 mL) y se introdujeron en una botella de 450 mL. Se colocó una tapa de papel de aluminio sobre la boca de la botella y se hicieron unas pocas perforaciones en la tapa. La botella se colocó sobre una bandeja grande que contenía Et₂O (1500 mL), posteriormente se cubrió y selló con una segunda bandeja de vidrio, y se dejó reposar durante 6 días. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-((*R*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (16.53 g, 19%); 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 2.61 (3H, s), 3.29 (1H, td), 3.53 (1H, td), 3.68 (1H, dd), 3.76 (2H, dd), 3.95 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.02 (1H, s), 4.31 (1H, s), 6.41 (1H, s). HPLC quiral: (Sistema 5 HP1100, columna Chiralpak AD-H de 20 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/EtOH/TEA 50/50/0.1) R_f, 12.192 98.2%.

40 El filtrado de la primera difusión de vapor se concentró al vacío para obtener una mezcla aproximadamente 5:2 de (*R*)-4-(2-cloro-6-((*S*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina y (*R*)-4-(2-cloro-6-((*R*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (54.7 g, 62%).

Como alternativa, este paso se puede llevar a cabo como se indica a continuación:

45 Se añadió metaperyodato sódico (2.87 g, 13.44 mmol) en una porción a (*R*)-4-(2-cloro-6-(metiltiometil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (3.68 g, 13.44 mmol) en agua (10.00 mL), EtOAc (20 mL) y MeOH (10.00 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (60 mL) y posteriormente se filtró. La capa de DCM se separó y la capa acuosa se lavó con DCM (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y después se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2.72 g, 70%); 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.22 (3H, d), 2.64 (3H, d), 3.14 - 3.26 (1H, m), 3.45 (1H, td), 3.59 (1H, dd), 3.73 (1H, d), 3.88 - 3.96 (2H, m), 4.00 (1H, d), 4.07 (1H, dt), 4.33 (1H, s), 6.81 (1H, s); m/z (ESI+) MH^+ , 290.43.

55 La (*3R*)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2.7 g, 9.32 mmol) se purificó mediante cromatografía preparativa quiral en una columna Chiralpak AD de 20 µm Merck, 100 mm, eluyendo en modo isocrático con una mezcla 50:50:0.1 de isohexano:EtOH:TEA como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-((*S*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.38 g, 51%) como el primer compuesto eluido; 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.29 (3H, dd), 2.56 (3H, s), 3.15 - 3.33 (1H, m), 3.46 (1H, tt), 3.55 - 3.83 (3H, m), 3.85 - 4.06 (3H, m), 4.31 (1H, s), 6.37 (1H, s). HPLC quiral: (Sistema 6 HP1100, columna Chiralpak AD de 20 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/EtOH/TEA 50/50/0.1) R_f, 7.197 >99%;

y (*R*)-4-(2-cloro-6-((*S*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.27 g, 47 %) como el segundo compuesto eluido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.28 (3H, d), 2.58 (3H, s), 3.26 (1H, td), 3.48 (1H, td), 3.62 (1H, dt), 3.77 (2H, dd), 3.88 - 4.13 (3H, m), 4.28 (1H, s), 6.37 (1H, s). HPLC quiral: (Sistema 6 HP1100, columna Chiralpak AD de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/EtOH/TEA 50/50/0.1) Rf, 16.897 >99%.

- 5 g) Se añadió diacetato de yodobenceno (18.98 g, 58.94 mmol) a (*R*)-4-(2-cloro-6-((*R*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (17.08 g, 58.94 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (13.33 g, 117.88 mmol), óxido de magnesio (9.50 g, 235.76 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.651 g, 1.47 mmol) en DCM (589 mL) en una corriente de aire. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. Se añadieron más 2,2,2-trifluoroacetamida (13.33 g, 117.88 mmol), óxido de magnesio (9.50 g, 235.76 mmol), diacetato de yodobenceno (18.98 g, 58.94 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.651 g, 1.47 mmol), y la suspensión se agitó a 20 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y a continuación se añadió gel de sílice (100 g) al filtrado y el solvente se eliminó al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 20 a un 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para obtener N-[(2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il)metil](metil)óxido- λ 6-(*R*)-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (19.39 g, 82%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.22 (3H, d), 3.17 - 3.27 (1H, m), 3.44 (1H, td), 3.59 (1H, dd), 3.62 (3H, s), 3.74 (1H, d), 3.95 (1H, dd), 4.04 (1H, s a), 4.28 (1H, s), 5.08 (2H, c), 6.96 (1H, s); m/z (ESI+) MH^+ , 401.12 y 403.13.

- h) Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8.10 mg, 0.01 mmol) en una porción a N-[(2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il)metil](metil)óxido- λ 6-(*R*)-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (185 mg, 0.46 mmol), solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (0.277 mL, 0.55 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (193 mg, 0.48 mmol) en DME:agua 4:1 (5 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora, se filtró y se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para obtener (*R*)-3-metil-4-(6-((*R*)-*S*-metilsulfonimidometil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (102 mg, 41%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.33 (3H, d), 3.21 - 3.38 (1H, m), 3.42 (3H, d), 3.45 - 3.57 (1H, m), 3.61 - 3.70 (1H, m), 3.78 (1H, d), 4.01 (1H, dd), 3.90 - 4.15 (1H, s a), 4.30 (1H, s), 4.64 (1H, dd), 4.84 (1H, dd), 6.49 (1H, d); m/z (ESI+) MH^+ , 541.35.

La 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

- a) Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxiico (324 g, 1444.67 mmol) en porciones a un recipiente de 3 L fijo que contenía 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (150 g, 1244.33 mmol) en DME (750 mL) y heptano (1500 mL) a 20 °C en un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con DME / heptano (1/2 5 vol) (750 mL) y se secó al vacío a 40 °C para obtener 3-clorobenzoato del 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (353 g, 97%) como un sólido crema, que se utilizó sin purificación adicional; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 6.59 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.65 (1H, dd), 7.70 (1H, ddd), 7.87 - 7.93 (2H, m), 8.13 (1H, d), 12.42 (1H, s), 13.32 (1H, s).

- b) Se añadió una solución 2 M de carbonato de potasio (910 mL, 1819.39 mmol) gota a gota a una suspensión agitada de 3-clorobenzoato del 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (352.6 g, 1212.93 mmol) en agua (4.2 vol) (1481 mL) a 20 °C en un periodo de 1 hora para ajustar el pH a 10. Se añadió agua (2 vol) (705 mL) a la suspensión resultante y se agitó a 20 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió hasta 0 °C durante 1 hora y la suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua (3 vol) (1050 mL) y se secó en un horno de vacío a 40 °C con P_2O_5 durante la noche para obtener 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (118 g, 73%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 6.58 (1H, d), 7.06 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.13 (1H, d), 12.44 (1H, s); m/z : (ES+) ($\text{MH}+\text{MeCN}$) $^+$, 176.03.

- c) Se añadió anhídrido metanosulfónico (363 g, 2042.71 mmol) en porciones a un recipiente de 3 L fijo que contenía 7-óxido de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (137 g, 1021.36 mmol) y bromuro de tetrametilamonio (236 g, 1532.03 mmol) en DMF (10 vol) (1370 mL) enfriado a 0 °C en un periodo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (20 vol, 2740 mL) y se ajustó el pH de la reacción a 7 con hidróxido de sodio al 50% (aprox. 200 mL). Se añadió agua (40 vol, 5480 mL) y la mezcla se enfrió hasta 10 °C durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 vol, 2740 mL) y el sólido se disolvió en DCM/metanol (4:1, 2000 mL), se secó con MgSO_4 y se evaporó para obtener un sólido de color marrón claro. El sólido se disolvió en metanol caliente (2000 mL) y se añadió agua gota a gota hasta que la solución se volvió turbia y se dejó reposar durante la noche. El sólido se filtró y se eliminó, la solución se evaporó y el sólido se recristalizó en MeCN (4000 mL). El sólido se filtró y se lavó con MeCN para obtener 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (68.4 g, 34%) como un sólido rosa; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 6.40 - 6.45 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.57 - 7.63 (1H, m), 8.09 (1H, t), 12.02 (1H, s); m/z : (ES+) MH^+ , 198.92. Las aguas madres crudas se purificaron mediante Companion RF (columna C18 de fase inversa, 415 g), utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes (partiendo de un 26% hasta un 46% de MeCN). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para obtener 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (5.4 g, 3%) como un sólido rosa; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 6.43 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.55 - 7.66 (1H, m), 8.09 (1H, d), 12.03 (1H, s); m/z : (ES+) MH^+ , 199.22.

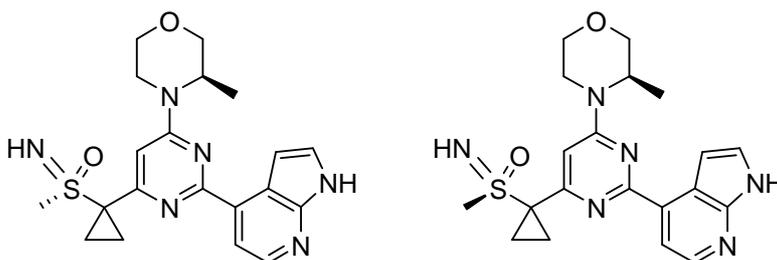
- d) Se añadió hidróxido sódico (31.4 mL, 188.35 mmol) a 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (10.03 g, 50.91 mmol), cloruro de tosilo (19.41 g, 101.81 mmol) y fosfato ácido de tetrabutilamonio (0.519 g, 1.53 mmol) en DCM (250 mL) a TA. La

mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se desactivó añadiendo NH_4Cl acuoso saturado, la capa orgánica se retiró y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secaron con Na_2SO_4 y después se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 20% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para obtener 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (14.50 g, 81%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 2.38 (3H, s), 6.64 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.36 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.06 (2H, d), 8.22 (1H, d); m/z (ES+) MH^+ , 353.23.

e) Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (3.37 g, 4.13 mmol) en una porción a 4-bromo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (14.5 g, 41.28 mmol), bis(pinacolato)diboro (20.97 g, 82.57 mmol) y acetato de potasio (12.16 g, 123.85 mmol) en DMF anhidro (300 mL) a TA. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 24 horas. Tras enfriar hasta TA, se añadió NaOH acuoso 1 N hasta que el pH de la capa acuosa se ajustó a 10. La capa acuosa se lavó con DCM (1L), se acidificó cuidadosamente hasta pH 4 con HCl acuoso 1 N y después se extrajo con DCM (3 x 300 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón oscuro. El sólido se lavó con éter dietílico, se filtró y se secó para obtener 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (7.058 g, 43%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.36 (12H, s), 2.35 (3H, s), 7.01 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.52 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.03 (2H, m), 8.42 (1H, d); m/z (ES+) MH^+ , 399.40. Las aguas madres se concentraron al vacío y el residuo se lavó con isohexano, se filtró y se secó para obtener más 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3.173 g, 19%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.36 (12H, s), 2.35 (3H, s), 7.01 (1H, d), 7.23 (2H, d), 7.52 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.03 (2H, d), 8.42 (1H, d); m/z (ES+) MH^+ , 399.40.

20 Ejemplo 2.01 y ejemplo 2.02

4-{4-[(3*R*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina y 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



25

Se disolvió (3*R*)-3-metil-4-(6-[1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (1.67 g, 2.95 mmol) en DMÉ:agua 4:1 (60 mL) y se calentó hasta 50 °C. Posteriormente, se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2.58 mL, 5.16 mmol) y se continuó calentando durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M (~2 mL) hasta pH 5. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en EtOAc (250 mL) y se lavó con agua (200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó en gel de sílice (10 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía quiral preparativa en una columna Chiralcel OJ de 20 μm Merck, 50 mm, eluyendo en modo isocrático con un 50% de isohexano en EtOH/MeOH (1:1) (modificado con TEA) como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas a sequedad para proporcionar el compuesto del título: 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.538g, 44%) como el primer compuesto eluido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 1.29 (3H, d), 1.51 (3H, m), 1.70 - 1.82 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.28 (1H, m, oculto por el pico del agua), 3.48 - 3.60 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.75 - 3.87 (2H, m), 4.02 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.60 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.23 (1H, dd), 7.51 - 7.67 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.34 (1H, d), 11.76 (1H, s); m/z (ES+) MH^+ , 413.12. HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralcel OJ-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/EtOH/MeOH/TEA 50/25/25/0.1) Rf, 9.013 >99%. Los cristales se cultivaron y se aislaron mediante evaporación lenta a sequedad al aire de EtOAc. Estos cristales se utilizaron para obtener la estructura que se muestra en la Fig 1 mediante difracción de rayos X (véase más adelante). Ejemplo 2.02: Se disolvió 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (326 mg, 0.79 mmol) en DCM (3 mL). Se añadió gel de sílice (0.5 g) y la mezcla se concentró al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y el residuo se cristalizó en EtOAc/*n*-heptano para obtener 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (256 mg, 79%) como un sólido blanco cristalino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 1.29 (3H, d), 1.39 - 1.60 (3H, m), 1.71 - 1.81 (1H, m), 3.10 (3H, d), 3.21 - 3.29 (1H, m), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (2H, t), 4.01 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.59 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.23 (1H, dd), 7.54 - 7.62 (1H,

m), 7.95 (1H, d), 8.34 (1H, d), 11.75 (1H, s). Pico de DSC (Mettler-Toledo DSC 820, muestra analizada con una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto de 30 °C a 350 °C en una cápsula de aluminio perforada) a 224.11 °C;

- y el compuesto del título: 4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (0.441 g, 36%) como el segundo compuesto eluido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 1.28 (3H, d), 1.40 - 1.58 (3H, m), 1.70 - 1.80 (1H, m), 3.10 (3H, d), 3.23 - 3.27 (1H, m), 3.51 (1H, dt), 3.66 (1H, dd), 3.80 (2H, d), 4.01 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 7.54 - 7.61 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.33 (1H, d), 11.75 (1H, s); m/z (ES+) MH^+ , 413.12. HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralcel OJ-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/EtOH/MeOH/TEA 50/25/25/0.1) R_f, 15.685 >99%. Ejemplo 2.01: Se purificó 4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (66.5 mg) mediante cristalización en EtOH/agua para obtener 4-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (0.050 g); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (3H, d), 1.59 (2H, s), 1.81 (2H, s), 2.41 (1H, s), 3.16 (3H, s), 3.39 (1H, td), 3.59 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, dd), 3.86 (1H, d), 4.07 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 4.54 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.43 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.41 (1H, d), 9.14 (1H, s).

Difracción de rayos X en cristal del primer compuesto eluido (estructura que se muestra en la Figura 1)

15 Datos del cristal

C₂₀H₂₄N₆O₂S

Mr = 412.52

Triclínico,

a = 10.1755 (13) Å

20 b = 10.4411 (13) Å

c = 11.2879 (14) Å

α = 95.528 (2)°

β = 108.796 (2)°

γ = 111.292 (2)°

V = 1026.4 (2) Å³

P1 Z = 2

radiación Kα de Mo, λ = 0.71073 Å

μ = 0.19 mm⁻¹

T = 200 K

0.20 × 0.10 × 0.05 mm

25 Recogida de datos

Difractómetro Bruker APEX-II CCD

14550 reflexiones independientes

Corrección de la absorción: Multi-scan

9935 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$

T_{mín} = 0.964, T_{máx} = 0.991 R_{int} = 0.024

18381 reflexiones medidas

30 Refinamiento

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.056$

wR(F²) = 0.147

S = 1.02

14550 reflexiones

parámetros para el átomo de H restringidos

Δρ_{máx} = 0.31 e Å⁻³

Δρ_{mín} = -0.38 e Å⁻³

35 Estructura absoluta: Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881 Parámetro de Flack: 0.03 (5)

527 parámetros

3 restricciones

La (3R)-3-metil-4-(6-(1-(S-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

- 40 a) Se añadió diacetato de yodobenceno (6.54 g, 20.29 mmol) a (3R)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (5.88 g, 20.29 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (4.59 g, 40.58 mmol), óxido de magnesio (3.27 g, 81.16 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.224 g, 0.51 mmol) en DCM (169 mL) en una corriente de aire. La suspensión resultante se agitó a TA durante 3 días. Se añadieron más 2,2,2-trifluoroacetamida (1.15 g, 10.15 mmol), óxido de magnesio (0.818 g, 20.29 mmol), acetato de rodio (II) dimérico (0.056 g, 0.13 mmol) y diacetato de yodobenceno (1.64 g, 5.07 mmol), y la suspensión se agitó a TA durante 24 horas más. La mezcla de reacción se filtró y se añadió gel de sílice (3 g) al filtrado y posteriormente la mezcla se evaporó. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 20 a un 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el residuo se lavó con isohexano/éter *tert*-butílico para obtener un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener N-[(2-cloro-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il)metil](metil)óxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (6.64 g, 82%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 3.28 (1H, dd), 3.43 (3H, d), 3.46 - 3.59 (1H, m), 3.62 - 3.71 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.90 - 4.50 (2H, s), 4.21 (1H, s), 4.66 (1H, dd), 4.86 (1H, dd), 6.50 (1H, d); m/z (ES+) MH^+ , 401.01, 402.93.

- 55 b) Se añadió hidróxido sódico (Sigma-Aldrich 415413, d=1.515 g/mL, 50 mL de una solución al 50%, 937.57 mmol) a N-[(2-cloro-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il)metil](metil)óxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (5.2 g, 12.97 mmol), 1,2-dibromoetano (4.47 mL, 51.90 mmol) y sulfato ácido de tetrabutamonio (0.441 g, 1.30 mmol) en tolueno (500 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas. Se añadió más 1,2-dibromoetano (1.00 mL, 11.60 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 mL), y se lavó secuencialmente con agua (750 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y después se purificó mediante

cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.383 g, 32%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 1.39 - 1.48 (2H, m), 1.69 - 1.77 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.22 - 3.36 (1H, m), 3.54 (1H, td), 3.68 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.90 - 4.10 (1H, s a), 4.00 (1H, dd), 4.33 (1H, s a), 6.79 (1H, d); m/z: (ES+) MH⁺, 331.08, 333.00.

Como alternativa, este paso se puede llevar a cabo como se indica a continuación:

Se añadió hidróxido sódico (Sigma-Aldrich 415413, d=1.515 g/mL, 217 mL de una solución al 50%, 4059.84 mmol) a *N*-[({2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}metil)(metil)oxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (27.12 g, 67.66 mmol), 1,2-dibromoetano (23.32 mL, 270.66 mmol) y bromuro de tetraoctilamonio (3.70 g, 6.77 mmol) en metilTHF (1000 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. Se añadió más 1,2-dibromoetano (23.32 mL, 270.66 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con metilTHF (1000 mL) y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se diluyó más con EtOAc (1000 mL) y se lavó con agua (1500 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y a continuación se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (14.80 g, 66%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.21 (3H, d), 1.39 (3H, m), 1.62 - 1.71 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.43 (1H, tt), 3.58 (1H, dd), 3.72 (1H, d), 3.82 (1H, d), 3.93 (1H, dd), 4.01 (1H, s), 4.38 (1H, s), 6.96 (1H, d); m/z: (ES+) MH⁺, 331.46 y 333.43.

d) Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.073 g, 0.10 mmol) en una porción a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.383 g, 4.18 mmol), solución acuosa 2M de carbonato de sodio (2.508 mL, 5.02 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.665 g, 4.18 mmol) en DME:agua 4:1 (100 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (400 mL), y se lavó secuencialmente con agua (300 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó en gel de sílice (30 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (2.174 g, 92%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (3H, d), 1.56 (2H, m), 1.83 (2H, c), 2.37 (4H, s), 3.16 (3H, s), 3.36 (1H, td), 3.60 (1H, td), 3.74 (1H, dd), 3.85 (1H, d), 4.01 - 4.19 (2H, m), 4.49 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.28 (2H, d, oculto por el pico de CDCl₃), 7.44 (1H, t), 7.82 (1H, d), 8.02 - 8.11 (3H, m), 8.52 (1H, d); m/z: (ES+) MH⁺, 567.11;

Como alternativa, el Ejemplo 2.01 y el Ejemplo 2.02 se pueden preparar como se indica a continuación:

Se añadió hidróxido sódico, solución acuosa 2 M (9.95 mL, 19.90 mmol), a (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (6.44 g, 11.37 mmol) en DME (100 mL)/agua (25.00 mL). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió más NaOH, solución acuosa 2 M (18 mL, 36.00 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 días más. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M (~22 mL) hasta pH 5. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (250 mL) y se lavó con agua (200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó después hasta un volumen de aproximadamente 50 mL. La solución se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2.440 g, 52%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.27 (3H, d), 1.42 (1H, dd), 1.47 - 1.58 (2H, m), 1.68 - 1.80 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.24 - 3.31 (1H, m), 3.51 (1H, t), 3.66 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.83 - 3.88 (1H, m), 4.00 (1H, dd), 4.20 (1H, s), 4.57 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.53 - 7.63 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.34 (1H, t), 11.80 (1H, s); m/z: (ES+) MH⁺, 413.47.

En un experimento separado, se añadió NaOH, solución acuosa 2 M (7.60 mL, 15.19 mmol), a (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (4.92 g, 8.68 mmol) en DME (100 mL)/agua (25.00 mL). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M (~5 mL) hasta pH 5. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (250 mL) y se lavó con agua (200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó después hasta un volumen de aproximadamente 50 mL. La solución resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2.160 g, 60%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.28 (3H, d), 1.41 - 1.59 (3H, m), 1.76 (1H, dt), 3.10 (3H, d), 3.31 (1H, d), 3.52 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.80 (2H, d), 4.01 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.58 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.54 - 7.63 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.33 (1H, d), 11.75 (1H, s); m/z: (ES+) MH⁺, 413.19;

55 Se combinaron dos muestras de 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (4.56 g, 11.05 mmol) y se purificaron mediante cromatografía preparativa quiral en una columna Chiralcel OJ Merck de 100 mm (1550 g) eluyendo en modo isocrático con un 50% de isohexano en EtOH/MeOH (1:1) (modificado con TEA) como eluyente. Las fracciones que contenían el primer compuesto eluido se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se concentró al vacío en sílice (20 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las

fracciones puras se evaporaron para obtener el compuesto del título 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.789 g, 39%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.27 (3H, d), 1.43 (1H, dd), 1.46 - 1.58 (2H, m), 1.69 - 1.77 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.27 (1H, td), 3.51 (1H, td), 3.66 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.85 (1H, s), 4.01 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 7.54 - 7.63 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.33 (1H, d), 11.80 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 413.50; HPLC quiral: (Sistema prep Kronlab, columna Chiralpak OJ de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/EtOH/MeOH/TEA 50/25/25/0.1) R_f, 9.684 99.4%.

Las fracciones que contenían el segundo compuesto eluido se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se concentró al vacío en gel de sílice (20 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener el compuesto del título 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (2.85 g, 62%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.27 (3H, d), 1.38 - 1.46 (1H, dd), 1.51 (2H, m), 1.72 - 1.81 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.26 (1H, td), 3.51 (1H, td), 3.66 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.84 (1H, s), 3.94 - 4.04 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 7.53 - 7.63 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.33 (1H, d), 11.80 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 413.53; HPLC quiral: (Sistema prep Kronlab, columna Chiralpak OJ de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/EtOH/MeOH/TEA 50/25/25/0.1) R_f, 18.287 99.3%.

El Ejemplo 2.02 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2.59 mg, 3.69 μmol) en una porción a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (63 mg, 0.15 mmol), solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0.089 mL, 0.18 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (58.8 mg, 0.15 mmol) en DME:agua 4:1 (5 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. Se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0.131 mL, 0.26 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M hasta pH 7. La mezcla de reacción se filtró y posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se lavó con isohexano y Et₂O para obtener un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (44.0 mg, 71%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.29 (3H, d), 1.40 - 1.61 (3H, m), 1.70 - 1.81 (1H, m), 3.10 (3H, d), 3.53 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.77 - 3.87 (2H, m), 4.02 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.58 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.55 - 7.61 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.34 (1H, d), 11.75 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 413.19; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralcel OJ-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/MeOH/TEA 50/25/25/0.1) R_f, 9.023 88.0%, 15.796 12.0%.

La (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

Se añadió hidróxido sódico (Sigma-Aldrich 415413, d=1.515 g/mL, 155 mL de una solución al 50%, 2902.66 mmol) a *N*-[({2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}metil)(metil)oxido-λ6-(*R*)-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (19.39 g, 48.38 mmol), 1,2-dibromoetano (16.68 mL, 193.51 mmol) y bromuro de tetraoctilamonio (2.65 g, 4.84 mmol) en metilTHF (1000 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metilTHF (1000 mL) y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se diluyó más con EtOAc (1000 mL) y se lavó con agua (1500 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (6.88 g, 43%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 1.43 (2H, c), 1.72 (2H, c), 2.35 (1H, s), 3.09 (3H, s), 3.29 (1H, td), 3.53 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.00 (2H, dd), 4.32 (1H, s), 6.79 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 331.18 y 333.15.

El Ejemplo 2.02 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se añadió una solución 2M de NaOH (14.86 mL, 29.72 mmol) a (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (8.42 g, 14.86 mmol) en 4:1 de DME:agua (134 mL). La solución resultante se agitó a TA durante 4 días. En un experimento independiente, se añadió una solución 2M de NaOH (7.06 mL, 14.12 mmol) a (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (4 g, 7.06 mmol) en 4:1 de DME:agua (63.5 mL). La solución resultante se agitó a TA durante 18 horas. Las mezclas de reacción de los dos procedimientos se combinaron y a continuación se neutralizaron con HCl 2M. La mezcla se evaporó sobre gel de sílice de fase inversa (40 g) y el polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de un 20 a un 60% de ACN en agua con un 1% de amoniaco. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título (7.05 g, 78 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.27 (3H, t), 1.39 - 1.6 (3H, m), 1.7 - 1.8 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.26 (1H, d), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.80 (2H, t), 3.97 - 4.02 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.59 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.22 (1H, dd), 7.53 - 7.61 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.33 (1H, d), 11.75 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 413.08.

La (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

a) Se añadió una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (21.15 g, 53.11 mmol) en DME (212 mL) a una solución de (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (12.55 g, 37.93 mmol) en 4:1 de DME:agua (55 mL). Se añadieron una solución acuosa 2M de carbonato sódico (22.76 mL, 45.52 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.666 g, 0.95 mmol). La solución resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con agua (400 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y una porción se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (8.42 g, 39 %); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.36 (3H, d), 1.52 (2H, dd), 1.80 (2H, dd), 2.24 – 2.46 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.36 (1H, td), 3.60 (1H, td), 3.74 (1H, dd), 3.84 (1H, d), 3.99 – 4.18 (2H, m), 4.47 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.23 – 7.3 (3H, m, oculto por CDCl₃), 7.45 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.08 (3H, dd), 8.51 (1H, d); m/z (ES+) MH⁺, 567.4.

El resto del material se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (500 mL) y se concentró al vacío sobre sílice (100 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (4.00 g, 19 %); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.19 - 1.31 (3H, m), 1.37 - 1.58 (3H, m), 1.75 (1H, ddd), 2.34 (3H, s), 3.04 (3H, d), 3.2 - 3.27 (1H, m), 3.46 - 3.54 (1H, m), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.82 (1H, s), 3.99 (1H, dd), 4.16 (1H, d), 4.54 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.54 (1H, d), 8.01 (3H, dd), 8.10 (1H, d), 8.49 (1H, d); m/z (ES+) MH⁺, 567.00.

20 El Ejemplo 2.02 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se añadió una solución 2M de NaOH (0.2 mL, 0.40 mmol) a (3*R*)-3-metil-4-(6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)-2-(1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)pirimidin-4-il)morfolina (0.107 g, 0.19 mmol) en 4:1 de DME:agua (4 mL). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se añadió más solución 2M de NaOH (0.2 mL, 0.40 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y después se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y después se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters SunFire, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenían un 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto del título (0.026 g, 30%) como la sal formiato; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.28 (3H, d), 1.38 - 1.47 (1H, m), 1.47 - 1.57 (2H, m), 1.75 (1H, dd), 3.11 (1H, s), 3.28 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.67 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.98 - 4.04 (1H, m), 4.18 (1H, s), 4.58 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.41 (3H, s), 11.83 (1H, s); m/z (ES+) MH⁺, 413.11.

El Ejemplo 2.02 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.061 g, 0.09 mmol) a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.15 g, 3.48 mmol), solución 2 M de carbonato de sodio (6.95 mL, 13.90 mmol) y ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilborónico (1.877 g, 3.48 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 85 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), y se lavó secuencialmente con agua (200 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó posteriormente en gel de sílice (10 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener el compuesto del título (0.660 g, 46%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.39 (3H, d), 1.53 - 1.61 (2H, m), 1.78 - 1.84 (2H, m), 2.43 (1H, s), 3.16 (3H, s), 3.39 (1H, td), 3.63 (1H, td), 3.77 (1H, dd), 3.86 (1H, d), 4.07 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 4.53 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.34 (1H, dd), 7.41 - 7.47 (1H, m), 8.06 (1H, d), 8.43 (1H, d), 9.60 (1H, s); m/z (ES+) MH⁺, 413.12; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralcel OJ-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/EtOH/MeOH/TEA 50/25/25/0.1) R_f, 8.113 98.9%;

El ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilborónico, utilizado como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

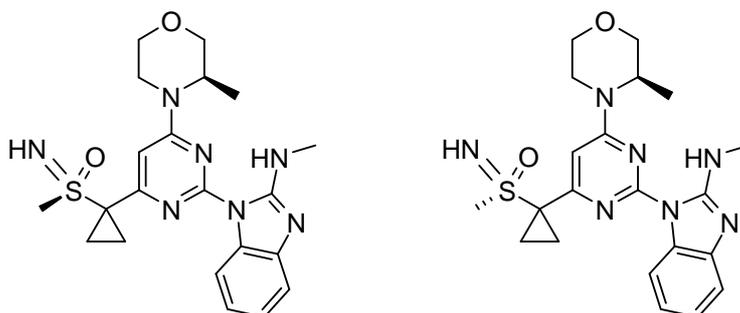
Se añadió 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0.944 g, 4.79 mmol) en THF (10 mL) gota a gota a hidruro sódico (0.240 g, 5.99 mmol) en THF (10 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió *n*-butillitio en hexanos (2.396 mL, 5.99 mmol) gota a gota en 10 minutos y se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (3.32 mL, 14.37 mmol) en 2 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA en 1.5 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 mL) y se añadió gel de sílice C18 (10 g), y la mezcla se concentró al vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice en fase inversa eluyendo con un gradiente de un 5 a un 40% de acetonitrilo en agua. Las fracciones puras se evaporaron para obtener el ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilborónico (0.590 g, 76%); m/z (ES+) MH⁺, 162.88;

El Ejemplo 2.02 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se suspendió 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (aproximadamente 10 g, 25 mmol) en MTBE (500 mL) y se agitó a reflujo durante 2 horas. La suspensión se dejó enfriar lentamente y se agitó a TA durante la noche. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (7.12 g) como un sólido cristalino blanco; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.28 (3H, d), 1.44 (1H, dd), 1.47 - 1.58 (2H, m), 1.76 (1H, dt), 3.11 (3H, s), 3.26 (1H, dd), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.85 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.59 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.23 (1H, dd), 7.57 - 7.62 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.34 (1H, d), 11.81 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 413.12. Pf (punto de fusión en el Buchi B-545) 222°C. HPLC quiral: (Sistema 7 HP1100, columna Chiralcel OJ de 5µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/(EtOH/MeOH 50/50)/TEA 50/50/0.1) Rf, 9.836 99.8%.

10 Ejemplo 2.03 y ejemplo 2.04

N-Metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina y *N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina



15 Se añadió carbonato de cesio (942 mg, 2.89 mmol) a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (319 mg, 0.96 mmol) y *N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (284 mg, 1.93 mmol) en DMA (10 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 45 horas. Se añadieron otra porción de *N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (284 mg, 1.93 mmol), carbonato de cesio (942 mg, 2.89 mmol) y metanosulfonato de sodio (98 mg, 0.96 mmol), y la suspensión se agitó a 80 °C durante 70 horas. La mezcla de reacción se filtró y después se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (250 mL), y se lavó secuencialmente con agua (250 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó en gel de sílice (5 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía quiral preparativa en una columna Chiralpak AS de 20 µm de Merck, 50 mm, eluyendo en modo isocrático con un 70% de isohexano en IPA (modificada con Et₃N) como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para obtener el compuesto del título: *N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (166 mg, 39%) como el primer compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.29 (3H, d), 1.47 (2H, dc), 1.55 - 1.66 (1H, m), 1.69 - 1.89 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.04 (3H, d), 3.30 - 3.39 (1H, m), 3.52 (1H, td), 3.66 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.95 (1H, s), 4.01 (1H, dd), 4.09 (1H, d), 4.51 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.97 (1H, t), 7.08 (1H, t), 7.25 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.67 (1H, d); *m/z* (ES+) MH⁺, 442.09; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS de 20 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/IPA/TEA 70/30/0.1) Rf, 12.219 >99%;

y el compuesto del título: *N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (123 mg, 29%) como el segundo compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.33 (3H, t), 1.45 - 1.61 (2H, m), 1.61 - 1.68 (1H, m), 1.80 - 1.89 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.09 (3H, d), 3.39 (1H, dd), 3.58 (1H, td), 3.72 (1H, dd), 3.86 (1H, d), 4.01 (1H, s), 4.06 (1H, dd), 4.15 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.14 (1H, t), 7.31 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.73 (1H, d); *m/z* (ES+) MH⁺, 442.09; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS de 20 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/IPA/TEA 70/30/0.1) Rf, 25.093 >99%;

El Ejemplo 2.03 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se suspendieron (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (179 mg, 0.54 mmol), *N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (159 mg, 1.08 mmol) y carbonato de cesio (529 mg, 1.62 mmol) en DMA (2 mL), y se sellaron en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 90 minutos en un reactor de microondas y se enfrió posteriormente hasta TA. La mezcla de reacción se filtró y posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para obtener un sólido (55.0 mg).

45 En un procedimiento adicional, se suspendieron (*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (89 mg, 0.27 mmol), *N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (79 mg, 0.54 mmol) y carbonato de cesio (263 mg, 0.81 mmol) en DMA (2 mL), y se sellaron en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 horas en un reactor de microondas y se enfrió posteriormente hasta TA. La mezcla de reacción se filtró y se combinó con el sólido del procedimiento anterior, y posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa utilizando

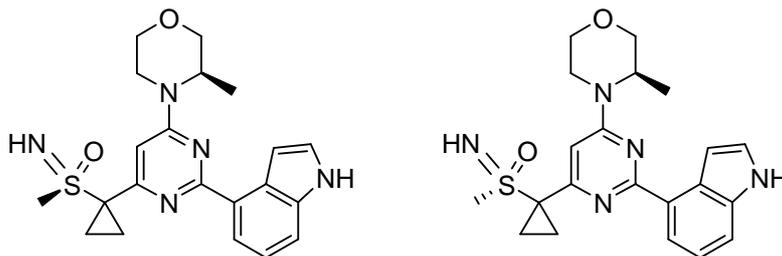
mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron y el residuo se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para obtener el compuesto del título (38.4 mg, 32%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.29 (3H, d), 1.52 (3H, m), 1.72 - 1.86 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.03 (3H, d), 3.26 - 3.33 (1H, m), 3.52 (1H, t), 3.66 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.01 (2H, m), 4.12 (1H, s, oculto por el pico del metanol), 4.51 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.09 (1H, t), 7.25 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.71 (1H, d); *m/z*: (ES+) MH⁺, 442.16; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/IPA/TEA 70/30/0.1) Rf, 11.984 97.9%;

La *N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

Se introdujo 2-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (20 g, 131.08 mmol) en un autoclave de alta presión PV10832 (Hastelloy 450 mL) con metilamina (260 mL, 131.08 mmol) y se fijó a su plataforma móvil, y la solución resultante se calentó hasta 160 °C en una celda 60 resistente a altas presiones durante 16 horas. La presión en el autoclave alcanzó 11 bar. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un aceite marrón. Se añadió EtOH y el solvente se eliminó de nuevo para obtener una espuma marrón. La espuma se disolvió en una cantidad mínima de acetona caliente. Posteriormente, esta solución se dejó enfriar. El sólido resultante se filtró para obtener *N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (9.91 g, 51%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 2.83 (3H, s), 6.87 - 7.00 (2H, m), 7.05 - 7.25 (2H, m), 7.49 (1H, s).

20 Ejemplo 2.05 y ejemplo 2.06

4-{4-[(3*R*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-indol y 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-indol



Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8.49 mg, 0.01 mmol) en una porción a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*S*)-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (400 mg, 1.21 mmol), solución acuosa 2M de carbonato de sodio (0.725 mL, 1.45 mmol) y ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (234 mg, 1.45 mmol) en DME:agua 4:1 (8.575 mL) y la mezcla se selló en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y se enfrió posteriormente hasta TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 100% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa quiral en una columna Chiralpak IA de 20 μm (50 mm x 250 mm) eluyendo en modo isocrático con una mezcla 50:50:0.1 de Hexano:EtOH:TEA como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener el compuesto del título: 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-indol (43.8 mg, 24%) como el primer compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.33 (3H, d), 1.49 (1H, dd), 1.52 - 1.63 (2H, m), 1.75 - 1.84 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.53 - 3.62 (1H, m), 3.72 (1H, dd), 3.79 - 3.89 (2H, m), 4.06 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.65 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.25 (1H, t), 7.37 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.59 (1H, d), 8.09 - 8.13 (1H, m), 11.27 (1H, s); *m/z*: (ES+) MH⁺, 412.24; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/EtOH/TEA 50/50/0.1) Rf, 8.690 >99%;

y el compuesto del título: 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-indol (93.5 mg, 52%) como el segundo compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.28 (3H, d), 1.41 - 1.46 (1H, m), 1.50 (2H, td), 1.75 (1H, dd), 3.11 (3H, s), 3.52 (1H, dd), 3.64 - 3.70 (1H, m), 3.73 - 3.83 (2H, m), 4.01 (1H, d), 4.20 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.19 (1H, t), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.53 (1H, d), 8.04 - 8.08 (1H, m), 11.22 (1H, s); *m/z*: (ES+) MH⁺, 412.24; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/EtOH/TEA 50/50/0.1) Rf, 36.980 >99%;

El Ejemplo 2.06 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1.994 mg, 2.84 μmol) en una porción a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0.094 g, 0.28 mmol), solución acuosa 2M de carbonato de sodio (0.170 mL, 0.34 mmol) y ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (0.055 g, 0.34 mmol) en DME:agua 4:1 (2.015 mL), y se selló en un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 1 hora en un reactor de microondas

y se enfrió posteriormente hasta TA. La mezcla de reacción enfriada se hizo pasar a través de un cartucho PS-Thiol y posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico) y MeCN. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el residuo se purificó posteriormente mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando NH₃ 2M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron para obtener el compuesto del título (0.075 g, 64%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.27 (3H, d), 1.39 - 1.56 (3H, m), 1.69 - 1.78 (1H, m), 3.10 (3H, d), 3.52 (1H, td), 3.66 (1H, dd), 3.72 - 3.83 (2H, m), 4.00 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.57 (1H, s), 6.89 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.43 (1H, t), 7.53 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 11.21 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 412.55; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/EtOH/TEA 50/50/0.1) Rf, 4.511 >99%.

La (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidol)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

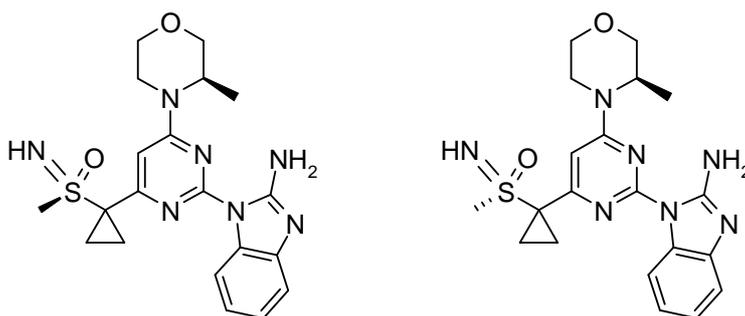
a) Se añadió diacetato de yodobenceno (78 g, 243.29 mmol) a (3*R*)-4-(2-cloro-6-((*S*)-metilsulfonimidol)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (70.5 g, 243.29 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (55.0 g, 486.57 mmol), óxido de magnesio (39.2 g, 973.15 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (2.69 g, 6.08 mmol) en DCM (2433 mL) en una corriente de aire. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. Se añadieron más 2,2,2-trifluoroacetamida (13.75 g, 121.64 mmol), óxido de magnesio (9.81 g, 243.29 mmol), diacetato de yodobenceno (19.59 g, 60.82 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.672 g, 1.52 mmol), y la suspensión se agitó a 20 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró y a continuación se añadió gel de sílice (200 g) al filtrado y el solvente se eliminó al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 20 a un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se concentraron y el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener *N*-[[(2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il)metil](metil)óxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida como una mezcla 7:1 de isómeros *S*:*R* (26.14 g, 27%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 3.28 (1H, dd), 3.42 (3H, d), 3.46 - 3.57 (1H, m), 3.61 - 3.70 (1H, m), 3.79 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.65 (1H, d), 4.85 (1H, dd), 6.49 (1H, d); *m/z* (ES+) MH⁺, 400.94 y 402.85. HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AD-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/EtOH 50/50) Rf, 4.367 12.5%, 6.053 87.5%.

Las aguas madre se concentraron al vacío para obtener una goma incolora. La goma se lavó con isohexano para obtener un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener *N*-[[(2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il)metil](metil)óxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida como una mezcla 2.8:1 de isómeros *R*:*S* (47.1 g, 48%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 3.31 (1H, t), 3.42 (3H, d), 3.47 - 3.57 (1H, m), 3.62 - 3.70 (1H, m), 3.79 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.65 (1H, dd), 4.86 (1H, dd), 6.49 (1H, d); *m/z* (ES+) MH⁺, 400.94 y 402.86. HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AD-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/EtOH 50/50) Rf, 4.365 73.5%, 6.067 26.4%.

b) Se añadió hidróxido de cesio hidratado (0.390 g, 3.43 mmol) a una mezcla 7:1 de isómeros *S*:*R* de *N*-[[(2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il)metil](metil)óxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (0.209 g, 0.69 mmol), 1,2-dibromoetano (0.236 mL, 2.74 mmol) y bromuro de tetraoctilamonio (0.037 g, 0.07 mmol) en metilTHF (2 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió más 1,2-dibromoetano (0.236 mL, 2.74 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 24 horas. Se añadió una segunda porción de hidróxido de cesio hidratado (0.390 g, 3.43 mmol) y la mezcla se agitó durante un fin de semana. La mezcla de reacción se filtró y se añadió gel de sílice (5 g) al filtrado. La mezcla de concentró al vacío y el polvo resultante se purificó posteriormente mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidol)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0.099 g, 44%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.31 (3H, t), 1.43 (2H, h), 1.67 - 1.75 (2H, m), 2.33 (1H, s), 3.09 (3H, s), 3.29 (1H, td), 3.53 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 4.00 (2H, dd + s ancho), 4.33 (1H, s), 6.78 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 331.04 y 332.99. HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AD-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/IPA/TEA 70/30/0.1) Rf, 5.948 >89.5%.

Ejemplo 2.07 y ejemplo 2.08

1-{4-[(3*R*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidol)ciclopropil]pirimidin-2-il)-1*H*-benzoimidazol-2-amina y 1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidol)ciclopropil]pirimidin-2-il)-1*H*-benzimidazol-2-amina

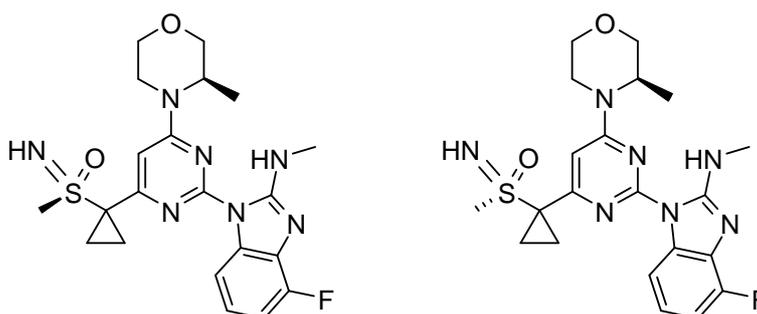


Se añadió carbonato de cesio (1.773 g, 5.44 mmol) a (3R)-4-(2-cloro-6-(1-(S)-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0.3g, 0.91 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol-2-amina (0.121 g, 0.91 mmol) en DMA (9.07 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (500 mL), y posteriormente la mezcla se lavó secuencialmente con agua (400 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, después se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y la solución resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 15% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa quiral en una columna Chiralpak IA de 20 μm (50 mm x 250 mm) eluyendo en modo isocrático con una mezcla 50:50:0.2:0.1 de Hexano:IPA:AcOH:TEA como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener el primer compuesto del título eluido (0.045 g, 23%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1.29 (3H, d), 1.40 - 1.49 (2H, m), 1.50 - 1.58 (1H, m), 1.71 - 1.84 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.67 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.93 (1H, s), 4.01 (1H, d), 4.09 (1H, s), 4.48 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.97 (1H, dd), 7.07 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 7.65 (2H, s), 8.08 (1H, d); *m/z*: (ES+) MH⁺, 428.10; HPLC quiral: (Sistema 3 HP1100, columna Chiralpak IA de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/IPA/AcOH/TEA 50/50/0.2/0.1) R_f, 5.653 >93.8%;

y el segundo compuesto del título eluido (0.030 g, 15%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (3H, d), 1.44 (2H, s), 1.50 - 1.58 (1H, m), 1.72 - 1.82 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.47 - 3.57 (1H, m), 3.63 - 3.70 (1H, m), 3.78 (1H, s), 3.94 (1H, s), 3.97 - 4.05 (1H, m), 4.04 - 4.13 (1H, m), 4.43 - 4.55 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.66 (2H, s), 8.07 (1H, d); *m/z*: (ES+) MH⁺, 428.10; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak IA de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/IPA/AcOH/TEA 50/50/0.2/0.1) R_f, 7.031 >96.9%;

Ejemplo 2.09 y ejemplo 2.10

4-Fluoro-N-metil-1-{4-[3-(3-metilmorfolin-4-il)-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina y 4-fluoro-N-metil-1-{4-[3-(3-metilmorfolin-4-il)-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina



Se añadió carbonato de cesio (1.891 g, 5.80 mmol) a (3R)-4-(2-cloro-6-(1-(S)-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0.64 g, 1.93 mmol) y 7-fluoro-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (0.639 g, 3.87 mmol) en DMA (20.15 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 45 horas. Se añadieron otras porciones de 7-fluoro-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (0.639 g, 3.87 mmol), carbonato de cesio (1.891 g, 5.80 mmol) y metanosulfonato de sodio (0.197 g, 1.93 mmol), y la suspensión se agitó a 80 °C durante 70 horas más. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (250 mL), y después se lavó secuencialmente con agua (250 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y después se evaporó directamente en gel de sílice (5 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa quiral en una columna Chiralpak IA 20 μm (50 mm x 250 mm) eluyendo con una mezcla 50:50:0.2:0.1 de Hexano:IPA:AcOH:TEA como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto se evaporaron para obtener el primer compuesto del título eluido (0.138 g, 16%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (3H, d), 1.50 (2H, dd), 1.60 (1H, d), 1.80 (1H, s), 3.01 (3H, s), 3.06 (3H, d), 3.33 (1H, d), 3.51 (1H, d), 3.66 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.99 (1H, s), 4.02 (1H, s),

4.08 (1H, s), 4.50 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.96 (2H, dd), 7.92 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z (ES+) MH^+ , 460.08; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/IPA/TEA 70/30/0.1) Rf, 10.697 >99%;

5 y el segundo compuesto del título eluido (0.183 g, 21%); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 1.29 (3H, d), 1.50 (2H, d), 1.59 (1H, d), 1.79 (1H, s), 3.02 (3H, s), 3.06 (3H, d), 3.33 (1H, d), 3.52 (1H, t), 3.67 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.98 (1H, s), 4.01 (1H, d), 4.08 (1H, s), 4.50 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.96 (2H, dd), 7.92 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z (ES+) MH^+ , 460.08; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak AS de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Heptano/IPA/TEA 70/30/0.1) Rf, 18.427 >99.8%;

10 La 7-fluoro-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

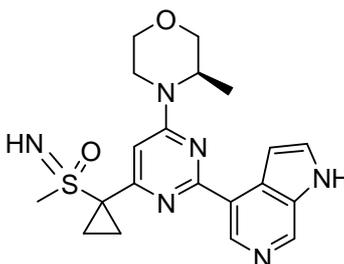
a) Se disolvió 3-fluorobenceno-1,2-diamina (0.600 g, 4.76 mmol) en THF (14.82 mL) y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0.848 g, 5.23 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y después se calentó durante 24 horas a 50 °C. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió amoníaco en MeOH (1.5 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y el sólido marrón resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío para obtener 4-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (0.700 g, 97%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 6.81 (2H, ddd), 6.88 - 6.95 (1H, m), 10.82 (1H, s), 11.08 (1H, s); m/z (ES-) $M-H^-$, 151.19.

20 b) Una solución de 4-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (0.7 g, 4.60 mmol) en oxocloruro de fósforo (14.11 mL, 151.39 mmol) se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta TA y el exceso de oxocloruro de fósforo se evaporó al vacío. El residuo se neutralizó lentamente (precaución: reacción exotérmica) con solución saturada de bicarbonato sódico (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para obtener 2-cloro-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (0.740 g, 94%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.01 - 7.11 (1H, m), 7.23 (1H, td), 7.32 (1H, s), 13.59 (1H, s); m/z (ES+) MH^+ , 171.20;

25 c) Se introdujo 2-cloro-7-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1.7 g, 9.97 mmol) en un autoclave de alta presión PV10832 (Parr 160 mL) con metilamina (solución al 40% en EtOH, 50 mL, 9.97 mmol) y se fijó a su plataforma móvil, y la solución resultante se calentó hasta 160 °C en una celda 60 resistente a altas presiones durante 16 horas. La presión en el autoclave alcanzó 13 bar. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH y después se añadió a una columna SCX. La columna se eluyó con amoníaco 7 N en MeOH y las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 5 a un 20% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener 7-fluoro-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (1.230 g, 75%); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.88 (3H, d), 6.54 (1H, s a), 6.67 - 6.73 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 6.95 (1H, d); m/z (ES+) MH^+ , 166.00;

35 Ejemplo 2.11

4-(4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina



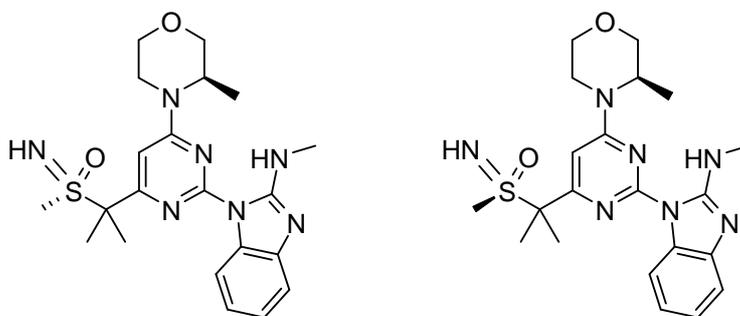
Se añadió 4-(4-((*R*)-3-metilmorfolino)-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.223 g, 0.44 mmol) a TFA (5 mL) y DCM (5.00 mL). La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron y el residuo se lavó con Et_2O para obtener un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0.086 g, 48%); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 1.29 (3H, d), 1.40 - 1.60 (3H, m), 1.76 (1H, d), 3.11 (3H, s), 3.12 - 3.21 (1H, m), 3.53 (1H, t), 3.68 (1H, d), 3.80 (2H, d), 4.01 (1H, d), 4.20 (1H, s), 4.58 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.08 (1H, s), 11.75 (1H, s); m/z (ES+) MH^+ , 413.16.

El 4-(4-((*R*)-3-metilmorfolino)-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo, utilizado como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (0.906 g, 1.25 mmol) a 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.24 g, 4.17 mmol), acetato de potasio (2.87 g, 29.21 mmol) y bis(pinacolato)diboro (4.73 g, 18.63 mmol) en dioxano (100 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a reflujo durante 3 días para obtener una mezcla aproximadamente 2:1 de producto con y sin boc. A esta mezcla se añadió 5 diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.017 g, 0.02 mmol), (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0.318 g, 0.96 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0.577 mL, 1.15 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó secuencialmente con agua (300 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y después se evaporó directamente en gel de sílice (30 10 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener 4-(4-((*R*)-3-metilmorfolino)-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-2-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.227 g, 46%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.28 (3H, d), 1.40 - 1.61 (3H, m), 1.68 (9H, s), 1.76 (1H, dd), 3.09 (3H, d), 3.24 (1H, m), 3.52 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.79 (2H, d), 4.00 (1H, dd), 4.19 (1H, s), 4.56 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.00 (1H, d), 9.25 (1H, s), 9.37 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 513.19.

Ejemplo 3.01 y ejemplo 3.02

N-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina y *N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina



20

Se añadió carbonato de cesio (3.19 g, 9.79 mmol) a *N*-[2-(2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-il)(metil)oxido- λ 6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (0.7 g, 1.63 mmol) y *N*-metil-1*H*-benzimidazol-2-amina (0.360 g, 2.45 mmol) en DMA (10 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, utilizando mezclas de 25 polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa quiral en una columna Chiralcel OJ de 20 μ m Merck, 50 mm, eluyendo en modo isocrático con un 20% de EtOH en isohexano (modificado con Et₃N) como eluyente. Las fracciones que contenían el primer compuesto eluido se evaporaron, y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y después se evaporó en sílice (1 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener 30 el compuesto del título: *N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (66.3 mg, 36%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.30 (3H, d), 1.76 (6H, d), 2.78 (3H, d), 3.03 (3H, d), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.47 - 3.58 (1H, m), 3.68 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.89 (1H, s), 4.02 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 4.53 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.08 (1H, t), 7.24 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.69 (1H, d); *m/z* (ES+) MH⁺, 444.18; HPLC quiral: (Sistema 5 HP1100, columna Chiralcel OJ de 20 μ m (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/EtOH/TEA 80/20/0.1) R_f, 21.886 >99%.

Las fracciones que contenían el segundo compuesto eluido se evaporaron, y el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y después se evaporó en sílice (1 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener el compuesto del 40 título: *N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (62.4 mg, 34%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.31 (3H, d), 1.76 (6H, d), 2.78 (3H, d), 3.03 (3H, d), 3.33 - 3.39 (1H, m), 3.54 (1H, td), 3.68 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.88 (1H, s), 4.02 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 4.53 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.92 - 7.01 (1H, m), 7.08 (1H, td), 7.24 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.69 (1H, d); *m/z* (ES+) MH⁺, 444.15. HPLC quiral: (Sistema 5 HP1100, columna Chiralcel OJ de 20 μ m (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con isohexano/EtOH/TEA 80/20/0.1) R_f, 34.353 99.4%.

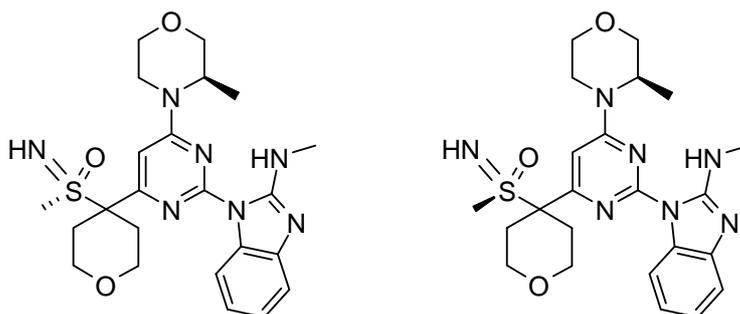
La *N*-[2-(2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-il)(metil)oxido- λ 6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

a) Se disolvió (3*R*)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonimilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.75 g, 6.04 mmol) en DMF (34.6 mL), a esta solución se le añadió NaH (0.604 g, 15.10 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a

- TA. A la mezcla se añadió rápidamente yoduro de metilo (0.944 mL, 15.10 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de NH₄Cl (50 mL), se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una columna de separación de fases y después se evaporaron para obtener una goma amarilla. Se añadió agua (50 mL) a la goma y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y después se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 3% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (3*R*)-4-(2-cloro-6-(2-(metilsulfinil)propan-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.693 g, 88%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.19 (3H, d), 1.49 (6H, dd), 2.17 (3H, t), 3.19 (1H, dd), 3.37 - 3.48 (1H, m), 3.57 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.92 (1H, d), 4.03 (1H, s), 4.41 (1H, s), 6.70 (1H, s); *m/z*: (ES+) MH⁺, 318.09 y 320.04.
- b) Se añadió diacetato de yodobenceno (1.716 g, 5.33 mmol) a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(2-(metilsulfinil)propan-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.693 g, 5.33 mmol), óxido de magnesio (0.859 g, 21.31 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (1.204 g, 10.65 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.059 g, 0.13 mmol) en DCM (100 mL). La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y después se concentró al vacío en sílice (15 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 10% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener *N*-[(2-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}propan-2-il)(metil)oxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (0.700 g, 31%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.20 (3H, dd), 1.83 (6H, d), 3.20 (1H, dd), 3.41 (1H, dddd), 3.56 (1H, d), 3.59 (3H, d), 3.72 (1H, d), 3.94 (1H, dd), 4.07 (1H, s), 4.45 (1H, s), 6.93 (1H, d); *m/z*: (ES+) MH⁺, 429.4 y 431.5.

20 Ejemplo 4.01 y ejemplo 4.02

N-Metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina y *N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina



- Se añadió carbonato de cesio (2.076 g, 6.37 mmol) a *N*-[(4-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}tetrahidro-2*H*-piran-4-il)(metil)oxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (1.00 g, 2.12 mmol), metanosulfonato de sodio (0.217 g, 2.12 mmol) y *N*-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-amina (0.313 g, 2.12 mmol) en DMA (20 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y después se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó secuencialmente con agua (100 mL) y después con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y después se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa quiral en una columna Chiralcel OD eluyendo en modo isocrático con un 50% de hexano en EtOH (modificado con Et₃N) como eluyente. Las fracciones que contenían el isómero 1, eluido primero, se evaporaron, y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y después se evaporó en sílice (0.5 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener el isómero 1 (58.0 mg, 36%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.31 (3H, d), 2.19 - 2.35 (2H, m), 2.65 - 2.75 (5H, m), 3.02 (2H, d), 3.24 (2H, dd), 3.33 - 3.39 (1H, m), 3.56 (1H, td), 3.71 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.87 - 3.97 (2H, m), 4.03 (1H, dd), 4.06 (1H, s), 4.16 (1H, d), 4.53 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.99 (1H, td), 7.09 (1H, td), 7.26 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 8.39 (1H, c); *m/z*: (ES+) MH⁺, 486.53; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak OJ de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/EtOH/TEA 50/50/0.1) R_f, 8.874 99%.

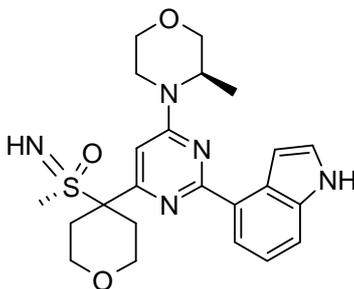
- Las fracciones que contenían el isómero 2, eluido en segundo lugar, se evaporaron, y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y después se evaporó en gel de sílice (0.5 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 7% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener el isómero 2 (71.8 mg, 44%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.30 (3H, d), 2.19 - 2.36 (2H, m), 2.61 - 2.76 (5H, m), 3.02 (3H, d), 3.18 - 3.27 (2H, m), 3.36 (1H, dd), 3.56 (1H, td), 3.71 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.93 (2H, dd), 4.00 - 4.08 (2H, m), 4.17 (1H, d), 4.52 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.99 (1H, td), 7.09 (1H, td), 7.26 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.39 (1H, c); *m/z*: (ES+) MH⁺, 486.57; HPLC quiral: (Sistema 4 HP1100, columna Chiralpak OJ de 20 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con Hexano/EtOH/TEA 50/50/0.1) R_f, 12.742 >99%.

La *N*-[(4-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}tetrahidro-2*H*-piran-4-il)(metil)oxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

- a) Se agregó hidróxido sódico (50% p/p) (20.04 mL, 379.60 mmol) a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (2.2 g, 7.59 mmol), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (3.79 mL, 30.37 mmol) y bromuro de tetraoctilamonio (0.415 g, 0.76 mmol) en metilTHF (20.05 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con metilTHF (50 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y después se evaporó en sílice (30 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (3*R*)-4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.360 g, 50%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.84 - 1.96 (1H, m), 2.02 (1H, td), 2.09 (3H, d), 2.27 - 2.45 (2H, m), 3.14 (1H, d), 3.10 - 3.26 (3H, m), 3.24 (1H, d), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.45 (1H, td), 3.60 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.78 - 3.87 (1H, m), 3.87 - 3.97 (2H, m), 4.07 (1H, d), 4.32 - 4.48 (1H, m), 6.76 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 360.11 y 362.06.
- b) Se añadió diacetato de yodobenceno (0.788 g, 2.45 mmol) a (3*R*)-4-(2-cloro-6-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0.88 g, 2.45 mmol), óxido de magnesio (0.394 g, 9.78 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (0.553 g, 4.89 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.027 g, 0.06 mmol) en DCM (20 mL). La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y después se concentró al vacío en sílice (50 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 20 a un 60% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para obtener *N*-[(4-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}tetrahidro-2*H*-piran-4-il)(metil)oxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (1.018 g, 88%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.34 (3H, dd), 2.49 (1H, td), 2.63 (2H, ddd), 2.75 - 2.82 (1H, m), 3.26 (3H, d), 3.29 - 3.41 (3H, m), 3.49 (1H, s), 3.51 - 3.60 (1H, m), 3.63 - 3.73 (1H, m), 3.80 (1H, d), 3.98 - 4.11 (4H, m), 6.68 (1H, d); *m/z* (ES-) M-H⁻, 469.04 y 471.03.

Ejemplo 4.03

25 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-indol}



- Una solución de *N*-[(4-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}tetrahidro-2*H*-piran-4-il)(metil)oxido-λ6-(*S*)-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (50 mg, 0.11 mmol), ácido 1*H*-indol-4-ilborónico (17.09 mg, 0.11 mmol), 4,4'-di-*tert*-butilbifenilo (5.66 mg, 0.02 mmol) y carbonato de potasio (29.3 mg, 0.21 mmol) en DME :agua desgasificados (4:1) (2.5 mL) se añadió a bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (A-Phos) (7.52 mg, 10.62 μmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y después a 55 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener el compuesto del título (20.80 mg, 43%); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.28 (3H, d), 2.19 - 2.36 (2H, m), 2.72 (3H, d), 2.84 (2H, t), 3.18 (1H, t), 3.20 - 3.29 (2H, m), 3.56 (1H, td), 3.71 (1H, dd), 3.81 (2H, d), 3.95 (2H, t), 4.03 (1H, dd), 4.29 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.27 (1H, t), 7.41 - 7.49 (1H, m), 7.54 (1H, dd), 8.11 (1H, dd), 11.24 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 456.54.

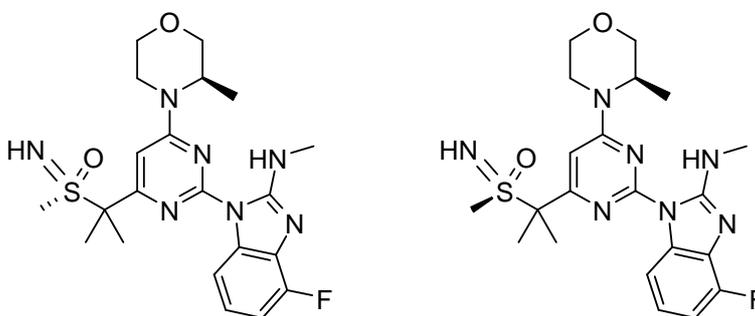
La *N*-[(4-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}tetrahidro-2*H*-piran-4-il)(metil)oxido-λ6-(*s*)-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

- a) Se agregó 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (2.323 mL, 18.63 mmol) a (*R*)-4-(2-cloro-6-((*S*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.8 g, 6.21 mmol), hidróxido sódico (16.40 mL, 310.58 mmol) y bromuro de tetraoctilamonio (0.340 g, 0.62 mmol) en metilTHF (12.34 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metilTHF (50 mL) y se lavó posteriormente con agua (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó en sílice (5 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-(4-((*S*)-metilsulfonil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.461 g, 65%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d), 1.84 - 1.94 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.24 - 2.37 (2H, m), 2.44 (1H, ddd), 3.30 (1H, td), 3.41 (1H, ddd), 3.51 - 3.64 (2H, m), 3.65 - 3.73 (1H, m), 3.75 - 3.82 (1H, m), 3.90 - 4.08 (4H, m), 4.36 (1H, s), 6.46 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 360.15 y 362.11.
- b) Se añadió diacetato de yodobenceno (1.437 g, 4.46 mmol) a (*R*)-4-(2-cloro-6-(4-((*S*)-metilsulfonil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.46 g, 4.06 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (0.459 g, 4.06 mmol), acetato de rodio (II) dimérico (0.045 g, 0.10 mmol) y óxido de magnesio (0.654 g, 16.23 mmol) en DCM (20.29 mL). La suspensión

resultante se agitó a TA durante 48 horas. Se añadieron más 2,2,2-trifluoroacetamida (0.459 g, 4.06 mmol), óxido de magnesio (0.654 g, 16.23 mmol), diacetato de yodobenceno (1.437 g, 4.46 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.045 g, 0.10 mmol), y la suspensión se agitó a TA durante 24 horas más. La mezcla de reacción se filtró y después se evaporó en sílice (5 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 20 a un 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron para obtener *N*-[4-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}tetrahydro-2*H*-piran-4-il](metil)óxido-λ6-(*S*)-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (1.421 g, 74%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.20 (3H, d), 2.19 - 2.31 (2H, m), 2.72 - 2.84 (2H, m), 3.11 - 3.28 (3H, m), 3.40 - 3.45 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.53 - 3.61 (1H, m), 3.74 (1H, d), 3.94 (3H, d), 4.12 (1H, s), 4.47 (1H, s), 7.05 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 471.04 y 473.00.

10 Ejemplo 5.01 y ejemplo 5.02

4-Fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina y 4-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina



15

Se añadió carbonato de cesio (2.74 g, 8.41 mmol) a una mezcla aproximadamente 4.3:1 de isómeros *R*:*S* de *N*-[2-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-il](metil)óxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (0.600 g, 1.40 mmol), metanosulfonato de sodio (0.143 g, 1.40 mmol) y 7-fluoro-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (0.347 g, 2.10 mmol) en DMA (8 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (100 mL), agua (100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y a continuación se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa quiral en una columna Chiralcel OJ de 20 μm Merck, 50 mm, eluyendo en modo isocrático con heptano/(EtOH/MeOH 50/50)/TEA 75/25/0.1 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener el compuesto del título: 4-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (278 mg, 43%) como el primer compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.30 (3H, d), 1.77 (6H, d), 2.79 (3H, s), 3.05 (3H, d), 3.35 (1H, dd), 3.47 - 3.59 (1H, td), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.93 (1H, s), 4.03 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 4.53 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.90 - 7.01 (2H, m), 7.92 - 7.96 (1H, m), 8.81 (1H, c); *m/z* (ES+) MH⁺, 462.53; HPLC quiral: (Gilson prep, columna Chiralcel OJ de 20 μm, 50 mm, eluyendo con Heptano/(EtOH/MeOH 50/50)/TEA 75/25/0.1) R_f, 10.163 >99%;

y 4-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (96 mg, 15%) como el segundo compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.33 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.83 (3H, s), 3.09 (3H, d), 3.38 (1H, dd), 3.59 (1H, td), 3.73 (1H, dd), 3.86 (1H, d), 3.97 (1H, s), 4.06 (1H, dd), 4.16 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 - 7.05 (2H, m), 7.94 - 8.02 (1H, m), 8.86 (1H, c); *m/z* (ES+) MH⁺, 462.53; HPLC quiral: (Gilson prep, columna Chiralcel OJ de 20 μm, 50 mm, eluyendo con Heptano/(EtOH/MeOH 50/50)/TEA 75/25/0.1) R_f, 14.239 >99%.

La *N*-[2-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-il](metil)óxido-λ6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

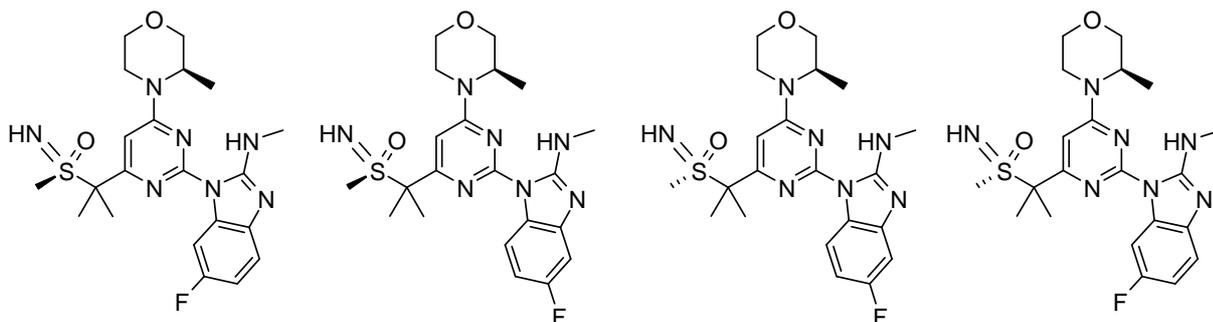
a) Se agregó yoduro de metilo (4.70 mL, 75.09 mmol) a (*R*)-4-(2-cloro-6-((*R*)-metilsulfonilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (5.44 g, 18.77 mmol), bromuro de tetraoctilamonio (1.026 g, 1.88 mmol) e hidróxido sódico (49.6 mL, 938.64 mmol) en metilTHF (110 mL). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó en gel de sílice (10 g). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para obtener (*R*)-4-(2-cloro-6-((*R*)-metilsulfonil)propan-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (3.10 g, 52%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, t), 1.59 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.23 (3H, d), 3.22 - 3.36 (1H, m), 3.48 - 3.59 (1H, m), 3.69 (1H, dd), 3.73 - 3.81 (1H, m), 4.00 (1H, dd), 4.05 (1H, d), 4.31 (1H, s), 6.45 (1H, d); *m/z* (ES+) MH⁺, 318.02 y 319.98.

b) Se añadió diacetato de yodobenceno (2.77 g, 8.59 mmol) a una mezcla de (3*R*)-4-(2-cloro-6-(2-(metilsulfinil)propan-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.03 g, 3.24 mmol), (3*R*)-4-(2-cloro-6-(2-((*R*)-metilsulfinil)propan-2-il)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.7 g, 5.35 mmol), óxido de magnesio (1.385 g, 34.36 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (1.942 g, 17.18 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.095 g, 0.21 mmol) en DCM (72 mL). La suspensión resultante se agitó a TA durante 70 horas. Se añadieron más óxido de magnesio (0.69 g, 17.18 mmol), diacetato de yodobenceno (1.38 g, 4.30 mmol), 2,2,2-trifluoroacetamida (0.97 g, 8.59 mmol) y acetato de rodio (II) dimérico (0.048 g, 0.105 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 20 a un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron para obtener una mezcla aproximadamente 4.3:1 de isómeros *R*:*S* de *N*-[(2-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}propan-2-il)(metil)óxido- λ 6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (1.705 g, 46%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 1.18 (3H, d), 1.83 (6H, s), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.36 - 3.48 (1H, m), 3.53 - 3.65 (4H, m), 3.68 - 3.79 (1H, m), 3.94 (1H, dd), 4.03 - 4.07 (1H, m), 4.43 - 4.47 (1H, m), 6.94 (1H, s); m/z (ES-) M-H^- , 427.26.

Ejemplo 5.03, ejemplo 5.04, ejemplo 5.05 y ejemplo 5.06

15 **6-Fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina, 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina, 5-Fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina y 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina**

20



Se añadió carbonato de cesio (5.01 g, 15.39 mmol) a una mezcla aproximadamente 4.3:1 de isómeros *R*:*S* de *N*-[(2-{2-cloro-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il}propan-2-il)(metil)óxido- λ 6-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (1.10 g, 2.56 mmol), metanosulfonato de sodio (0.262 g, 2.56 mmol) y 6-fluoro-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (0.720 g, 4.36 mmol) en DMA (16 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (100 mL), agua (100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y a continuación se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó mediante SFC preparativa quiral en una columna Chiralcel OJ-H SFC de 5 μm (250 mm x 10 mm) eluyendo con $\text{CO}_2/\text{MeOH} + \text{NDMEA}$ 0.5 N 90/10 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para obtener el compuesto del título: 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina (198 mg, 17%) como el primer compuesto eluido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 1.32 (3H, d), 1.77 (6H, d), 2.78 (3H, s), 3.02 (3H, d), 3.33 - 3.40 (1H, m), 3.55 (1H, td), 3.69 (1H, dd), 3.83 (1H, d), 3.92 (1H, s), 3.97 - 4.15 (2H, m), 4.53 (1H, d), 6.84 (1H, s), 6.91 - 6.95 (1H, m), 7.21 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 8.66 (1H, c); m/z (ES+) MH^+ , 462.51; Chiral SFC: (Berger Minigram, columna Chiralcel OJ-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{N,NDMEA}$ 90/10/0.5) Rf, 5.56 98.9%;

y el compuesto del título: 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina (61 mg, 5%) como el cuarto compuesto eluido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 1.30 (3H, d), 1.77 (6H, d), 2.78 (3H, s), 3.03 (3H, d), 3.32 - 3.36 (1H, m), 3.54 (1H, td), 3.68 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.91 (1H, s), 3.97 - 4.15 (2H, m), 4.53 (1H, d), 6.72 - 6.84 (2H, m), 7.04 (1H, dd), 8.06 (1H, dd), 8.86 (1H, c); m/z (ES+) MH^+ , 462.53; Chiral SFC: (Berger Minigram, columna Chiralcel OJ-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{N,NDMEA}$ 90/10/0.5) Rf, 10.29 96.3%.

Las fracciones que contenían el segundo y el tercer compuesto eluido se purificaron mediante SFC preparativa quiral en una columna Chiralcel OD-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{N,NDMEA}$ 85/15/0.5 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para obtener el compuesto del título: 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina (106 mg, 9%) como el segundo compuesto eluido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 1.30 (3H, d), 1.76 (6H, d), 2.78 (3H, s), 3.03 (3H, d), 3.31 - 3.39 (1H, m), 3.54 (1H, td), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.92 (1H, s), 3.97 - 4.18 (2H, m), 4.52 (1H, d), 6.73 - 6.84 (2H, m), 7.04 (1H, dd), 8.07 (1H, dd), 8.86 (1H, c); m/z (ES+) MH^+ , 462.53; Chiral SFC: (Berger

Minigram, columna Chiralcel OD-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{N,N-DMEA}$ 85/15/0.5) Rf, 10.94 98.9%.

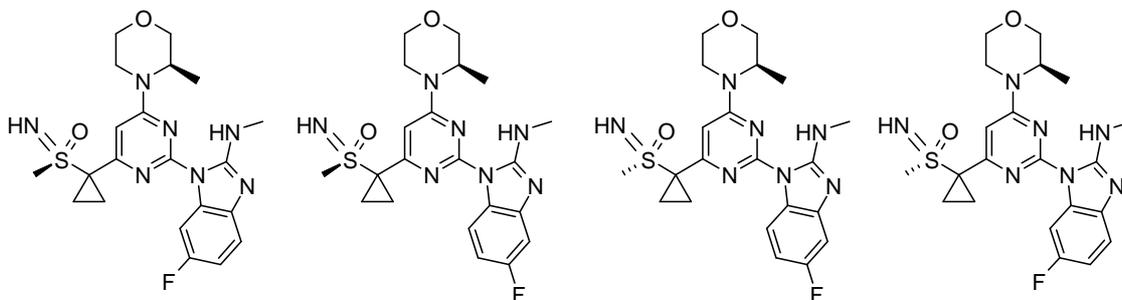
- Las fracciones que contenían el primer compuesto eluido se volvieron a purificar mediante SFC preparativa quiral en una columna Chiralcel OD-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{N,N-DMEA}$ 85/15/0.5 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para obtener el compuesto del título: 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina (12 mg, 1%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.14 (3H, d), 1.58 (6H, d), 2.60 (3H, s), 2.83 (3H, d), 3.16 - 3.25 (1H, m), 3.35 (1H, td), 3.50 (1H, dd), 3.64 (1H, d), 3.72 (1H, s), 3.79 - 3.98 (2H, m), 4.34 (1H, d), 6.65 (1H, s), 6.69 - 6.77 (1H, m), 7.03 (1H, dd), 7.71 (1H, dd), 8.48 (1H, c); m/z (ES+) MH^+ , 462.53; Chiral SFC: (Berger Minigram, columna Chiralcel OD-H de 5 μm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{N,N-DMEA}$ 85/15/0.5) Rf, 7.47 88.4%.

La 6-fluoro-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina, utilizada como material de partida, se puede preparar como se indica a continuación:

- a) Se disolvió 4-fluorobenceno-1,2-diamina (2 g, 15.86 mmol) en THF (49.4 mL) y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2.83 g, 17.44 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A esta mezcla se le agregó solución concentrada de amoniaco (1.5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con agua (100 mL). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua seguida de Et_2O y después se secó al vacío para obtener 5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (1.250 g, 52%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 6.66 - 6.79 (2H, m), 6.81 - 6.94 (1H, m), 10.64 (1H, s), 10.76 (1H, s); m/z (ES+) MH^+ , 151.19.
- b) Una solución de 5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (1.25 g, 8.22 mmol) en oxiclورو de fósforo (25.2 mL, 270.34 mmol) se calentó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y el exceso de POCl_3 se evaporó al vacío. El residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 2-cloro-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1.146 g, 82%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.09 (1H, ddd), 7.36 (1H, dd), 7.53 (1H, dd); m/z (ES+) MH^+ , 171.34;
- c) Se introdujo 2-cloro-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1.146 g, 6.72 mmol) en un autoclave de alta presión PV10832 (Parr 160 mL) con solución de metilamina al 40% en EtOH (50 mL, 6.72 mmol) y se fijó a su plataforma móvil, y la solución resultante se calentó hasta 160 °C en una celda 60 resistente a altas presiones durante 16 horas. La presión en el autoclave alcanzó 13 bar. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se disolvió en MeOH y se añadió a una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7M/ MeOH . Las fracciones puras que contenían el producto se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 10% de MeOH en DCM . Las fracciones puras se evaporaron para obtener 6-fluoro-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (0.707 g, 64%); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.27 (3H, d), 6.38 - 6.44 (2H, m), 6.67 (1H, dd), 6.79 - 6.84 (1H, m); m/z (ES+) MH^+ , 166.31;

Ejemplo 5.07, ejemplo 5.08, ejemplo 5.09 y ejemplo 5.10

- 35 **6-Fluoro-*N*-metil-1-{4-[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina y 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina y 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina y 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(*3R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-2-amina**



- Se añadió carbonato de cesio (9.28 g, 28.47 mmol) a una mezcla aproximadamente 4:1 de isómeros *R*:*S* de (*3R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.57 g, 4.75 mmol), metanosulfonato de sodio (0.484 g, 4.75 mmol) y 6-fluoro-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (1.332 g, 8.07 mmol) en DMA (23 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (100 mL), agua (100 mL) y solución acuosa saturada de

cloruro sódico (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron y el residuo se purificó después mediante SFC preparativa quiral en una columna Chiralcel OJ-H de 5 µm (20 mm x 250 mm) utilizando CO₂/MeOH/N,N DMEA 90/10/0.5 como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron para obtener el compuesto del título: 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (225 mg, 10%) como el primer compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.31 (3H, d), 1.4 - 1.54 (2H, m), 1.57 - 1.64 (1H, m), 1.77 - 1.82 (1H, m), 3.00 - 3.04 (6H, m), 3.33- 3.37 (1H, m), 3.53 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.93 - 4.13 (3H, m), 4.49 - 4.51 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.93 (1H, ddd), 7.22 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 8.64 (1H, c); *m/z* (ES+) MH⁺, 460.50; Chiral SFC: (Berger Minigram, columna Chiralcel OJ-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con CO₂/MeOH/N,NDMEA 90/10/0.5) Rf, 7.70 99.9%;

y el compuesto del título: 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (142 mg, 7%) como el segundo compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.50 (3H, d), 1.61 - 1.77 (2H, m), 1.76 - 1.89 (1H, m), 1.94 - 2.06 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.27 (3H, d), 3.52 - 3.56 (1H, m), 3.75 (1H, td), 3.89 (1H, dd), 4.03 (1H, d), 4.15 - 4.37 (3H, m), 4.70 - 4.74 (1H, m), 6.94 - 7.06 (2H, m), 7.27 (1H, dd), 8.28 (1H, dd), 9.07 (1H, c); *m/z* (ES+) MH⁺, 460.50; Chiral SFC: (Berger Minigram, columna Chiralcel OJ-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con CO₂/MeOH/N,NDMEA 90/10/0.5) Rf, 10.59 99.8%;

y el compuesto del título: 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (36.5 mg, 2%) como el tercer compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.31 (3H, d), 1.44 - 1.54 (2H, m), 1.57 - 1.64 (1H, m), 1.77 - 1.82 (1H, m), 3.00 - 3.04 (6H, m), 3.33- 3.37 (1H, m), 3.53 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.93 - 4.13 (3H, m), 4.49 - 4.51 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.93 (1H, ddd), 7.22 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 8.64 (1H, c); *m/z* (ES+) MH⁺, 460.50; Chiral SFC: (Berger Minigram, columna Chiralcel OJ-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con CO₂/MeOH/N,NDMEA 90/10/0.5) Rf, 12.72 97.4%;

y el compuesto del título: 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina (80 mg, 4%) como el cuarto compuesto eluido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.27 (3H, d), 1.43 - 1.51 (2H, m), 1.55 - 1.63 (1H, m), 1.72 - 1.83 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.06 (3H, d), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.52 (1H, td), 3.67 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 3.93 - 4.14 (3H, m), 4.46 - 4.49 (1H, m), 6.72 - 6.82 (2H, m), 7.05 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 8.84 (1H, c); *m/z* (ES+) MH⁺, 460.50; Chiral SFC: (Berger Minigram, columna Chiralcel OJ-H de 5 µm (250 mm x 4.6 mm) eluyendo con CO₂/MeOH/N,NDMEA 90/10/0.5) Rf, 25.03 99.5%.

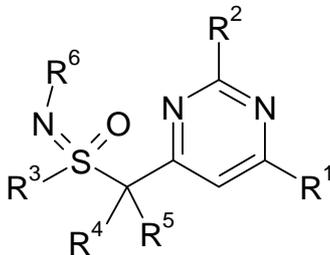
30 La mezcla 4:1 de isómeros *R*:*S* de (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina, utilizada como material de partida, se preparó como se indica a continuación:

Se añadió hidróxido sódico (50%, 80 mL, 1496.99 mmol) a una mezcla aproximadamente 4:1 de isómeros *R*:*S* de (3*R*)-4-(2-cloro-6-(*S*-metilsulfonimidoilmetil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (10 g, 24.95 mmol), 1,2-dibromoetano (8.60 mL, 99.80 mmol) y bromuro de tetraoctilamonio (1.364 g, 2.49 mmol) en metilTHF (500 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metilTHF (500 mL) y se separó la capa acuosa. La mezcla se diluyó más con EtOAc (1000 mL) y se lavó con agua (1500 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener una mezcla aproximadamente 4:1 de isómeros *R*:*S* de (3*R*)-4-(2-cloro-6-(1-(*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil)pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (1.570 g, 19%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1.18 (3H, d), 1.25 - 1.50 (3H, m), 1.59 - 1.71 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.19 (1H, t), 3.39 - 3.46 (1H, m), 3.52 - 3.61 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.86 (1H, s), 3.93 (1H, dd), 4.01 - 4.05 (1H, m), 4.38 (1H, s), 6.95 (1H, s); *m/z* (ES+) MH⁺, 331.39;

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

1. Un compuesto de fórmula (I):

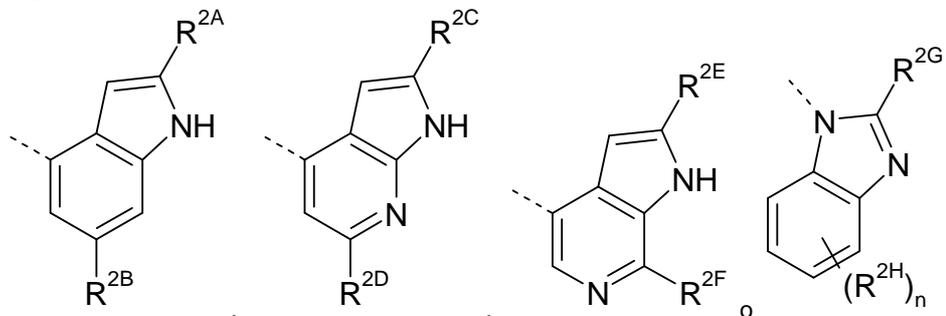


5

(I)

donde:

R¹ se selecciona entre morfolin-4-ilo y 3-metilmorfolin-4-ilo;
R² es



10

n es 0 ó 1;

R^{2A}, R^{2C}, R^{2E} y R^{2F} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{2B} y R^{2D} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{2G} se selecciona entre -NHR⁷ y -NHCOR⁸;

R^{2H} es fluoro;

15

R³ es metilo;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, o R⁴ y R⁵, junto con el átomo al cual están unidos forman un Anillo A;

El Anillo A es un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y N;

20

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁸ es metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

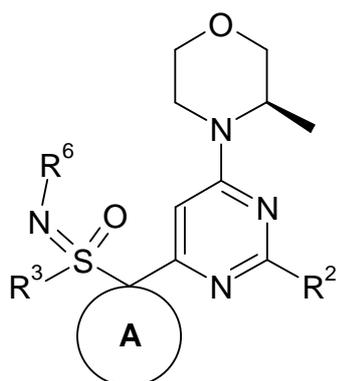
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman el Anillo A, y el Anillo A es un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros saturado que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y N.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, donde el Anillo A es un anillo ciclopropilo, tetrahidropiraniilo o piperidinilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R^{2A} es hidrógeno; R^{2B} es hidrógeno; R^{2C} es hidrógeno; R^{2D} es hidrógeno; R^{2E} es hidrógeno; y R^{2F} es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R¹ es 3-metilmorfolin-4-ilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):

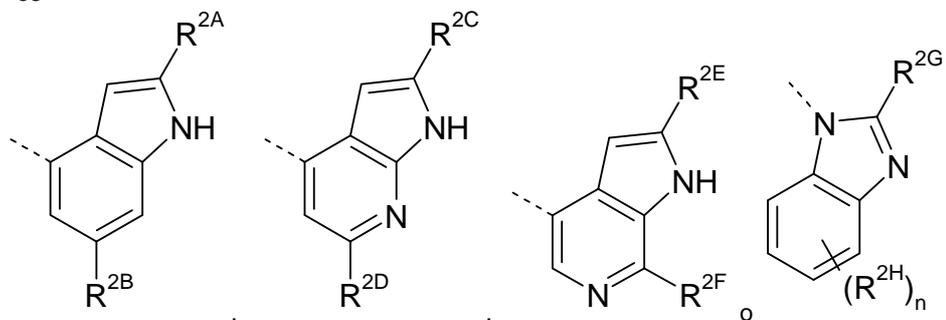


(Ia)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

5 el **Anillo A** es un anillo ciclopropilo;
 R^2 es



10 n es 0 ó 1;
 R^{2A} es hidrógeno;
 R^{2B} es hidrógeno;
 R^{2C} es hidrógeno;
 R^{2D} es hidrógeno;
 R^{2E} es hidrógeno;
 R^{2F} es hidrógeno;
 R^{2G} es $-NHR^7$;
 R^{2H} es fluoro;
 R^3 es un grupo metilo;
 R^6 es hidrógeno; y
 R^7 es hidrógeno o metilo,

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre cualquiera de:

- 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(R)-S-metilsulfonimidoil]metil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
 25 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina;
N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
N-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-indol;
 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-indol;
 30 1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 4-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((R)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 4-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((S)-S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
 35 4-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-(S-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina;
N-metil-1-{4-[1-metil-1-((S)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;
N-metil-1-{4-[1-metil-1-((R)-S-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-amina;

- N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 5 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-indol;
- 4-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 4-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 10 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 15 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[1-metil-1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)etil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 20 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina;
- 5-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina; y
- 25 6-fluoro-*N*-metil-1-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-benzimidazol-2-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*S*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es 4-{4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[1-((*R*)-*S*-metilsulfonimidoil)ciclopropil]pirimidin-2-il}-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.
- 30 11. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 10, para utilizar en el tratamiento del cáncer.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 10, asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 35 13. El uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para utilizar en la prevención o el tratamiento de los tumores que son sensibles a la inhibición de la cinasa ATR.

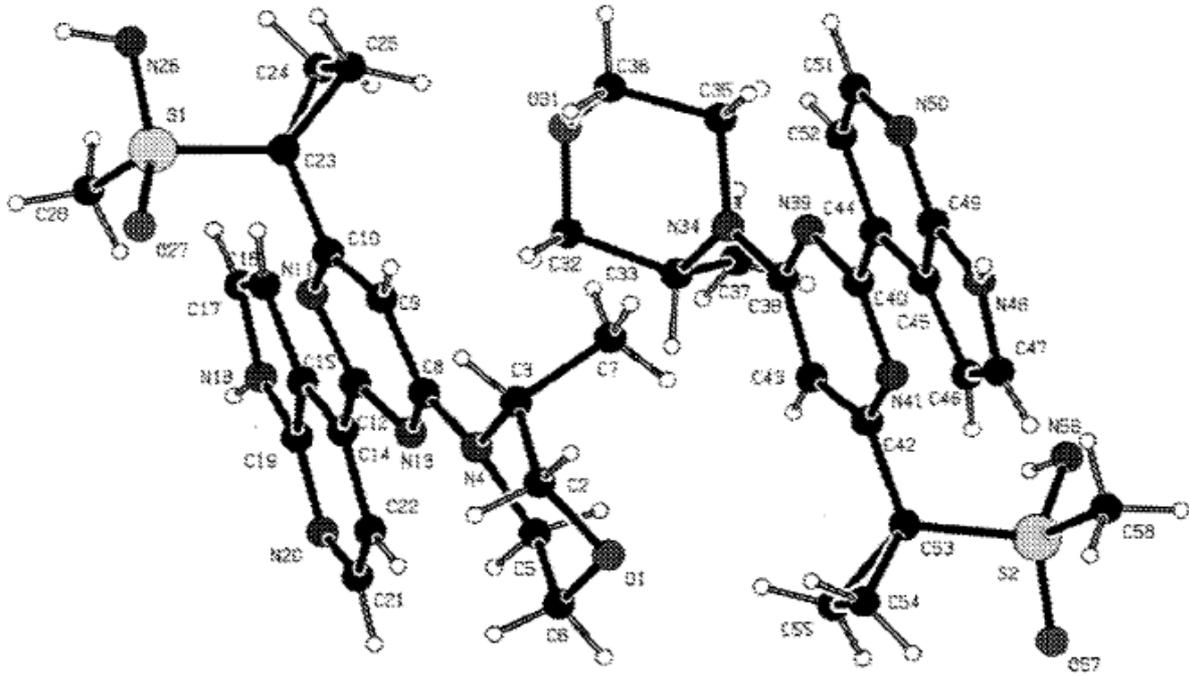


Figura 1