



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2579877 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	11725494.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.06.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.04.17
(30)	Prioritet	2010.06.11, US, 353713 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, , 151 85 Södertälje, Sverige
(72)	Oppfinner	FOOTE, Kevin, Michael, AstraZeneca R&D AlderleyAlderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia NISSINK, Johannes, Wilhelmus, Maria, AstraZeneca R&D AlderleyAlderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia TURNER, Paul, AstraZeneca R&D AlderleyAlderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	MORFOLINOYRIMIDINER OG ANVENDELSE AV DISSE I TERAPI
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2007/080382 WO-A2-2009/007751

Beskrivelse

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører pyrimidinylforbindelser, prosesser for fremstilling av disse, farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem og deres anvendelse i behandling, f.eks. i behandling av proliferativ sykdom, slik som kreft og særlig i sykdom mediert av ataksi-telangiectasi-muterte og RAD-3-beslektede proteinkinasehemmere, vanligvis referert til som ATR.

[0002] ATR (også kjent som FRAP-beslektet protein 1; FRP1; MEC1; SCKL; SECKL1) proteinkinase er medlem av den PI3-kinaselignende kinase-(PIKK)-familien av proteiner som er involvert i reparasjon og vedlikehold av genomet og dens stabilitet (gjennomgått i Cimprich K.A. and Cortez D. 2008, Nature Rev. Mol. Cell Biol. 9:616-627). Disse proteinene koordinerer respons på DNA-skade, belastning og cellesyklus-perturbasjon. Faktisk deler ATM og ATR, to medlemmer av proteinfamilien, en rekke nedstrøms underlag som i seg selv gjenkjente komponenter i cellesyklusen og DNA-reparasjonsmaskineri, f.eks. Chk1, BRCA1, p53 (Lakin ND et al, 1999, Oncogene; Tibbets RS et al, 2000, Genes & Dev.). Mens substratene for ATM og ATR til en viss grad deles, deles ikke utløseren for å aktivere signalkaskaden, og ATR reagerer primært på fastlåste replikasjonsgafler (Nyberg K.A. et al., 2002, Ann. Rev. Genet. 36:617-656; Shechter D. et al. 2004, DNA Repair 3:901-908) og DNA-masseskadelesjoner som de som dannes av ultrafiolett stråling (UV-stråling) (Wright J.A. et al, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 23:7445-7450) eller UV-mimetisk middel, 4-nitrokinolin-1-oksid, 4NQO (Ikenaga M. et al. 1975, Basic Life Sci. 5b, 763-771). Imidlertid kan doble trådbrudd (DSB) oppdaget av ATM behandles i enkelttrådbrudd-(SSB)-rekrutterende ATR; tilsvarende SSB, oppdaget av ATR kan generere DSB og aktivere ATM. Det er derfor et betydelig samspill mellom ATM og ATR.

[0003] Mutasjoner av ATR-genet som fører til fullstendig tap av uttrykking av ATR-proteinet er sjeldent og generelt ikke levedyktig. Levedyktighet kan bare oppstå under heterozygote eller hypomorfe forhold. Den eneste klare sammenhengen mellom ATR-genmutasjoner og sykdom finnes hos noen få pasienter med Seckel-syndrom som kjennetegnes av veksthemming og mikrocefali (O'Driscoll M et al, 2003 Nature Genet. bind 3, 497-501). Celler fra pasienter med hypomorfe kimbanemutasjoner av ATR (sekkelsyndrom) presenterer en større mottakelighet for kromosombrudd på skjøre steder i nærvær av replikeringsbelastning sammenlignet med villtypeceller (Casper 2004). Forstyrrelse av ATR-veien fører til genomisk ustabilitet. Pasienter med Seckel-syndrom viser også en økt forekomst av kreft, som antyder rollen til ATR i denne sykdommen i vedlikeholdet av genomstabilitet. Videre har duplisering av ATR-genet blitt beskrevet som en risikofaktor i rabdomyosarkomer (Smith L et al, 1998, Nature Genetics 19, 39-46). Onkogendrevet tumorigenese kan være forbundet med ATM-tap-av-funksjon og derfor økt avhengighet av ATR-signaler (Gilad 2010). Bevis for replikasjonsbelastning har også blitt rapportert i flere krefttyper, som f.eks. tykktarm-

og eggstokkreft, og mer nylig i glioblastom, blære, prostata og bryst (Gorgoulis et al., 2005; Bartkova et al. 2005a; Fan et al., 2006; Tort et al., 2006; Nuciforo et al., 2007; Bartkova et al., 2007a). Tap av G1-sjekkpunktet observeres også ofte under tumorigenese. Tumorceller som er mangelfulle i G1-sjekkpunktkontrollene, spesielt

5 p53-mangel, er mottagelige for hemming av ATR-aktivitet og til stede med prematur kromatinkondensasjon (PCC) og celledød (Ngheim et al, PNAS, 98, 9092-9097).
[0004] ATR er avgjørende for levedyktigheten til replikerende celler og aktiveres under S-fasen for å regulere avfiring av replikeringsopprinnelser og å reparere skadede replikeringsgafler (Shechter D et al, 2004, Nature cell Biology Vol 6 (7) 648-655).

10 Skade på replikeringsgafler kan oppstå på grunn av eksponering av celler til klinisk relevante cytotoksiske midler, som f.eks. hydroksyurea (HU) og platinumer (O'Connell and Cimprich 2005; 118, 1-6). ATR aktiveres ved de fleste kreftkjemobehandlingene (Wilsker D et al, 2007, Mol. Cancer Ther. 6(4) 1406-1413). Biologisk vurdering av evnen til ATR-hemmere for å sensibilisere til et bredt spekter av kjemobehandlinger er
 15 blitt evaluert. Sensibilisering av tumorceller til kjemoterapeutiske midler i cellevekst-analyser har blitt bemerket og anvendt til å vurdere hvor godt svake ATR-hemmere (som f.eks. koffein) vil sensibilisere tumorcellelinjer til cytotoksiske midler. (Wilsker D et al, 2007, Mol Cancer Ther. 6 (4)1406-1413; Sarkaria J.N. et al, 1999, Cancer Res. 59, 4375-4382). Videre har en reduksjon i ATR-aktiviteten ved siRNA eller ATR
 20 knock-in ved hjelp av en dominant negativ form av ATR i kreftceller ført til sensibilisering av tumorceller for virkningene av en rekke terapeutiske eller eksperimentelle midler, som f.eks. antimetabolitter (5-FU, gemcitabin, hydroksyurea, metotreksat, Tomudex), alkyliseringsmidler (cisplatin, mitomycin C, syklofosamid, MMS) eller dobbelttrådede bruddinduserere (doksorubicin, ioniserende stråling)
 25 (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) og tyder på at kombinasjonen av ATR-hemmere med noen cytotoksiske midler kan være terapeutisk fordelaktig.

[0005] En ytterligere fenotypisk analyse som er blitt beskrevet for å definere
 30 aktiviteten av spesifikke ATR-hemmende forbindelser er cellesyklusprofilen (PJ Hurley, D Wilsker and F Bunz, Oncogene, 2007, 26, 2535-2542). Celler som er mangelfulle på ATR har vist seg å ha defektiv cellesyklusregulering og distinkte karakteristiske profiler, særlig etter et cytotoksisk cellulært anfall. Videre er det foreslått å være forskjellige responser mellom tumor og normalt vev som respons på
 35 modulering av ATR-aksen, og dette gir ytterligere muligheter for terapeutisk intervensjon av ATR-hemmermolekyler (Rodriguez-Bravo V et al, Cancer Res., 2007, 67, 11648-:11656).

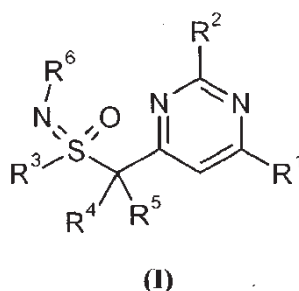
[0006] En annen attraktiv (eng.: compelling) nytte av ATR-spesifikke fenotyper er på linje med begrepet syntetisk dødelighet og observasjonen at tumorceller som er

mangelfulle i G1-sjekkpunktkontrollene, særlig p53-mangel, er mottagelige for hemming av ATR-aktivitet som fører til for tidlig kromatinkondensasjon (PCC) og celledød (Ngheim et al, PNAS, 98, 9092-9097). I denne situasjonen oppstår S-fasereplikasjon av DNA, men fullføres ikke før M-fasestart på grunn av svikt i de mellomliggende kontrollpunktene som fører til celledød fra en mangel på ATR-signalering. G2/M-sjekkpunktet er en viktig regulatorisk kontroll som involverer ATR (Brown E. J. and Baltimore D., 2003, Genes Dev. 17, 615-628), og er kompromisset av dette kontrollpunktet og forebyggingen av ATR-signaliseringen til dens nedstrøms-partnere som fører til PCC. Følgelig kompromiseres genomet av dattercellene og levedyktigheten av cellene er tapt (Ngheim et al, PNAS, 98, 9092-9097).

[0007] Det har derfor blitt foreslått at hemming av ATR kan vise seg å være en effektiv tilnærming til fremtidig kreftbehandling (Collins 1. and Garret M.D., 2005, Curr. Opin. Pharmacol., 5:366-373; Kaelin W.G. 2005, Nature Rev. Cancer, 5:689-698) i den aktuelle genetiske sammenhengen slik som tumorer med defekter i ATM-funksjonen eller andre S-fasesjekkpunkter. Inntil nylig er det for øyeblikket ingen klinisk presedens for midler som retter seg mot ATR, selv om midler som retter seg mot nedstrømssignaleringsaksen dvs. Chk1 for tiden er under klinisk evaluering (gjennomgått i Janetka J.W. et al. Curr Opin Drug Discov Devel, 2007, 10:473-486). Imidlertid har hemmere som retter seg mot ATR-kinase nylig blitt beskrevet (Reaper 2011, Charrier 2011).

[0008] Oppsummert har ATR-hemmere potensiale til å sensibilisere tumorceller for ioniserende stråling eller DNA-skadeinduserende kjemoterapeutiske midler har potensialet til å indusere selektiv tumorcelledreping, så vel som å indusere syntetisk dødelighet i undergrupper av tumorceller med defekter i DNA-skaderespons.

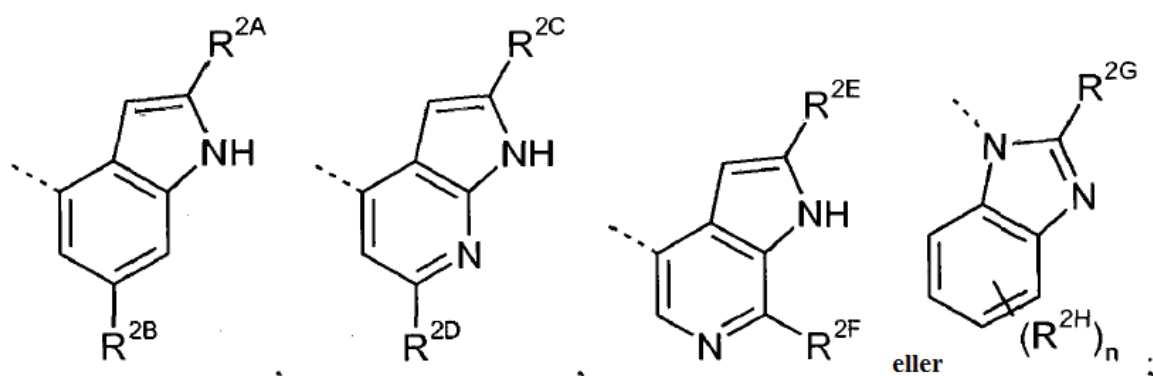
[0009] I henhold til et første aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse med formel (I):



der:

R^1 er valgt fra morfolin-4-yl og 3-metylmorfolin-4-yl;

R^2 er



n er 0 eller 1;

R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} og R^{2F} er hver uavhengig hydrogen eller metyl;

5 R^{2B} og R^{2D} er hver uavhengig hydrogen eller metyl;

R^{2G} er valgt fra $-NHR^7$ og $-NHCOR^8$;

R^{2H} er fluor;

R^3 er metyl;

R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen eller metyl, eller R^4 og R^5 sammen med atomet
10 som de er bundet til danner ring A;

Ring A er et C_{3-6} -sykloalkyl eller en mettet 4-6-leddet heterosyklisk ring som
inneholder ett heteroatom valgt fra O og N;

R^6 er hydrogen;

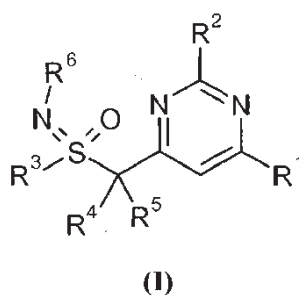
R^7 er hydrogen eller metyl;

15 R^8 er metyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

[0010] I henhold til et første aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse
med formel (I):

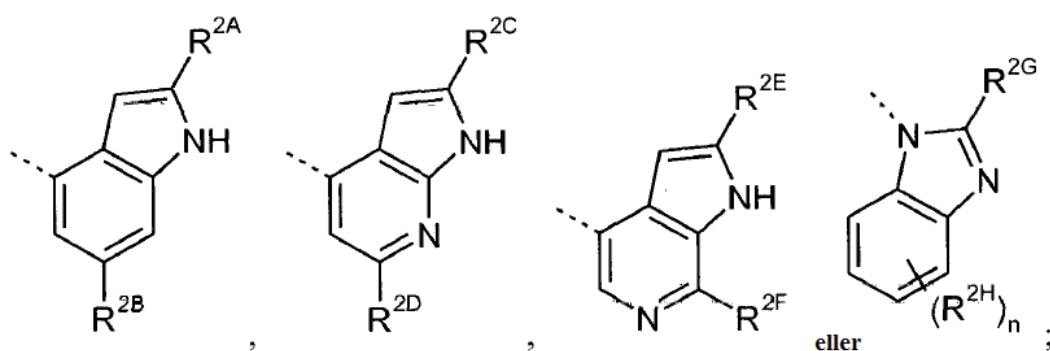
20



der:

R^1 er 3-metylmorfolin-4-yl;

25 R^2 er



n er 0 eller 1;

R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} og R^{2F} er hver uavhengig hydrogen eller metyl;

5 R^{2B} og R^{2D} er hver uavhengig hydrogen eller metyl;

R^{2G} er valgt fra $-NH_2$, $-NHMe$ og $-NHCOMe$;

R^{2H} er fluor;

R^3 er metyl;

10 R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen eller metyl, eller R^4 og R^5 sammen med atomet som de er bundet til danner ring A;

Ring A er et C_{3-6} -sykloalkyl eller en mettet 4-6-leddet heterosyklisk ring som inneholder ett heteroatom valgt fra O og N; og

R^6 er hydrogen,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

15

[0011] Visse forbindelser med formel (I) er i stand til å eksistere i stereoisomere former. Det vil forstås at oppfinnelsen omfatter alle optiske isomerer av forbindelsene med formel (I) og blandinger av disse inkludert racemater. Tautomerer og blandinger av disse danner også et aspekt av den foreliggende oppfinnelsen. Solvater og
20 blandinger av disse danner også et aspekt av den foreliggende oppfinnelsen. For eksempel er et egnet solvat av en forbindelse med formel (I) for eksempel et hydrat, for eksempel et hemihydrat, et monohydrat, et dihydrat, eller et trihydrat eller en alternativ mengde av disse.

[0012] **Figur 1:** Viser perspektivrisset av molekylstrukturen i eksempel 2.02 oppnådd fra krystallene som ble dyrket og isolert ved langsom fordampning til tørrhet i luft fra EtOAc. Den asymmetriske enheten inneholder to krystallografisk unike molekyler.

[0013] Det skal forstås at, i den utstrekning enkelte av forbindelsene med formel (I) definert ovenfor kan eksistere i optisk aktive eller racemiske former i kraft av ett eller flere asymmetriske karbonatomer eller svovelatomer, inkluderer oppfinnelsen i sin
30 definisjon enhver slik optisk aktiv eller racemisk form som innehar den ovennevnte aktiviteten. Den foreliggende oppfinnelsen innbefatter alle slike stereoisomerer som har aktivitet som definert i dette dokumentet. Det skal videre forstås at i navnene på kirale

forbindelser betyr (R,S) hvilken som helst skalemisk eller racemisk blanding mens (R) og (S) betegner enantiomerene. I fravær av (R,S), (R) eller (S) i navnet skal det forstås at navnet refererer til en hvilken som helst skalemisk eller racemisk blanding, der en skalemisk blanding inneholder R- og S-enantiomerer i alle relative proporsjoner og en racemisk blanding inneholder R- og S-enantiomerer i forholdet 50:50. Syntesen av optisk aktive former kan utføres ved standard metoder av organisk kjemi godt kjent i teknikken, for eksempel ved syntese fra optisk aktive utgangsmaterialer eller ved oppløsning av en racemisk form. Racemater kan separeres til individuelle enantiomerer ved hjelp av kjente prosedyrer (se for eksempel Advanced Organic Chemistry: 3. utgave: forfatter J March, s. 104-107). En egnet prosedyre involverer dannelse av diastereomere derivater ved omsetning av det racemiske materialet med et kiralt hjelpestoff, etterfulgt av separering, for eksempel ved kromatografi, av diastereomerene, og deretter spalting av hjelpepartene. Tilsvarende kan den ovennevnte aktiviteten evalueres ved å anvende standard laboratoriemetoder referert til nedenfor.

[0014] Det vil forstås at oppfinnelsen omfatter forbindelser med én eller flere isotop substitusjoner. H kan for eksempel være i en hvilken som helst isotopisk form, ^1H , ^2H (D) og ^3H (T); C kan være i en hvilken som helst isotopisk form, inkludert ^{12}C , ^{13}C og ^{14}C ; O kan være i en hvilken som helst isotopisk form, inkludert ^{16}O og ^{18}O ; og lignende.

[0015] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører forbindelsene med formel (I) som definert i dette dokumentet så vel som salter av disse. Salter for anvendelse i farmasøytiske sammensetninger vil være farmasøytisk akseptable salter, men andre salter kan være nyttige ved fremstilling av forbindelsene med formel (I) og deres farmasøytisk akseptable salter. Farmasøytisk akseptable salter ifølge oppfinnelsen kan for eksempel inkludere syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel (I) som definert i dette dokumentet som er tilstrekkelig basiske for å danne slike salter. Slike syreaddisjonssalter inkluderer, men er ikke begrenset til, fumarat, metansulfonat, hydroklorid, hydrobromid, citrat- og maleatsalter og salter dannet med fosforsyre og svovelsyre. I tillegg der forbindelsene med formel (I) er tilstrekkelig sure, er saltene basesalter, og eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, et alkalimetallsalt, for eksempel natrium eller kalium, et jordalkalimetallsalt, for eksempel kalsium eller magnesium, eller organisk aminsalt, for eksempel trietylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, morfolin, N-metylpiperidin, N-etylpiperidin, dibenzylamin eller aminosyrer, slik som lysin.

[0016] Forbindelsene med formel (1) kan også tilveiebringes som *in vivo*-hydrolyserbare estere. En *in vivo*-hydrolyserbar ester av en forbindelse med formel (I) inneholdende karboksy- eller hydroksygruppen er for eksempel en farmasøytisk akseptabel ester som spaltes i menneske- eller dyrekroppen for å produsere modersyren eller alkoholen. Slike estere kan identifiseres ved administrering, f.eks. intravenøst til et

forsøksdyr, forbindelsen testes og deretter undersøke forsøksdyrets kroppsvæske.

[0017] Egnede farmasøytisk akseptable estere for karboksy inkluderer

C₁₋₆-alkoksymetylestere, for eksempel metoksymetyl, C₁₋₆-alkanoyloksymetylestere, for eksempel pivaloyloksymetyl, ftalidylestere, C₃₋₈-sykloalkoksykarbonyloksyC₁₋₆-alkylestere, for eksempel 1-sykloheksylkarbonyloksyetyl, 1,3-dioksolen-2-onylmetylestere, f.eks. 5-metyl-1,3-dioksolen-2-onylmetyl og C₁₋₆-alkoksykarbonyloksy-
 5 etylestere, f.eks. 1-metoksykarbonyloksyetyl; og kan dannes ved enhver karbongruppe i forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen.

[0018] Egnede farmasøytisk akseptable estere for hydroksy inkluderer uorganiske

10 estere, slik som fosfatestere (inkludert fosforamidinsykliske estere) og α -acyloksyalkyletere og beslektede forbindelser som et resultat av *in vivo*-hydrolysen av estersammenbruddet for å gi moderhydroksygruppen(e). Eksempler på α -acyloksyalkyletere inkluderer acetoksymetoksy og 2,2-dimetylpropionylmetoksy. Et utvalg av *in vivo*-hydrolyserbare esterdannende grupper for hydroksy inkluderer C₁₋₁₀-
 15 alkanoyl, for eksempel formyl, acetyl, benzoyl, fenylacetyl, substituert benzoyl og fenylacetyl; C₁₋₁₀-alkoksykarbonyl (for å gi alkylkarbonatestere), for eksempel etoksykarbonyl; di-C₁₋₄-alkylkarbamoyl og *N*-(di-C₁₋₄-alkylaminoetyl)-*N*-C₁₋₄-alkylkarbamoyl (for å gi karbamater); di-C₁₋₄-alkylaminoacetyl og karboksyacetyl.

Eksempler på ringsubstituenten på fenylacetyl og benzoyl inkluderer aminometyl,

20 C₁₄-alkylaminometyl og di-(C₁₋₄-alkyl)aminometyl, og morfolino eller piperazino bundet fra et ringnitrogenatom via en metylenbindingsgruppe til 3- eller 4-posisjonen av benzoylringen. Andre interessante *in vivo*-hydrolyserbare estere inkluderer for eksempel R^AC(O)OC₁₋₆-alkyl-CO-, der R^A for eksempel er benzyloksy-C₁₋₄-alkyl eller fenyl. Egnede substituenten på en fenylgruppe i slike estere inkluderer for eksempel 4-
 25 C₁₋₄-piperazino-C₁₋₄-alkyl, piperazino-C₁₋₄-alkyl og morfolino-C₁₋₄-alkyl.

[0019] I denne beskrivelsen inkluderer den generiske betegnelsen "C_{p-q}-alkyl" både

rettkjedede og forgrenede alkylgrupper. Imidlertid er referanser til individuelle alkylgrupper så som "propyl" bare spesifikke for den rettkjedede versjonen (dvs. *n*-propyl og isopropyl), og referanser til individuelle forgrenede alkylgrupper slik
 30 som "*tert*-butyl", er bare spesifikke for den forgrenede versjonen.

[0020] Prefikset C_{p-q} i C_{p-q}-alkyl og andre begrep (der p og q er heltall) indikerer

rekkevidden av karbonatomer som er til stede i gruppen, for eksempel inkluderer C₁₋₄-alkyl C₁-alkyl (metyl), C₂-alkyl (etyl), C₃-alkyl (propyl som *n*-propyl og isopropyl) og C₄-alkyl (*n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl og *tert*-butyl).

35 **[0021]** Begrepet C_{p-q}-alkoksy omfatter -O-C_{p-q}-alkylgrupper.

[0022] Begrepet C_{p-q}-alkanoyl omfatter -C(O)-alkylgrupper.

[0023] Begrepet halo inkluderer fluor, klor, brom og jod.

[0024] "Karbosykl" er et mettet, umettet eller delvis mettet monosyklisk ringsystem som inneholder fra 3 til 6 ringatomer, der en ring-CH₂-gruppe kan erstattes med en

C=O-gruppe. "Karbosyklyl" inkluderer "aryl", " C_{p-q} sykloalkyl" og " C_{p-q} sykloalkenyl".

[0025] "Aryl" er et aromatisk monosyklisk karbosyklylringsystem.

[0026] "Karbosyklyl" er et umettet eller delvis mettet monosyklisk karbosyklylringsystem som inneholder minst 1 C=C-binding og der en ring-CH₂-gruppe kan erstattes med en C=O-gruppe.

[0027] " C_{p-q} sykloalkyl" er et mettet monosyklisk karbosyklylringsystem og der en ring-CH₂-gruppe kan erstattes med en C=O-gruppe.

[0028] "Heterosyklyl" er et mettet, umettet eller delvis mettet monosyklisk ringsystem som inneholder fra 3 til 6 ringatomer, hvorav 1, 2 eller 3 ringatomer er valgt fra nitrogen, svovel eller oksygen, der ringen kan være karbon- eller nitrogenbundet, og der et ringnitrogen eller svovelatom kan bli oksidert, og der en ring-CH₂-gruppe kan erstattes med en C=O-gruppe. "Heterosyklyl" inkluderer "heteroaryl", "sykloheteroalkyl" og "sykoheteroalkenyl".

[0029] Heteroaryl "er et aromatisk monosyklisk heterosyklyl, som særlig har 5 eller 6 ringatomer, hvorav 1, 2 eller 3 ringatomer er valgt fra nitrogen, svovel eller oksygen, der et ringnitrogen eller svovel kan oksideres.

[0030] "Sykloheteroalkenyl" er et umettet eller delvis mettet monosyklisk ringsystem som særlig har 5 eller 6 ringatomer, hvorav 1, 2 eller 3 ringatomer er valgt fra nitrogen, svovel eller oksygen, der ringen kan være karbon- eller nitrogenbundet, og der et ringnitrogen eller svovelatom kan oksideres, og der en ring-CH₂-gruppe kan erstattes med en C=O-gruppe.

[0031] "Sykloheteroalkenyl" er et mettet monosyklisk heterosyklisk ringsystem som særlig har 5 eller 6 ringatomer, hvorav 1, 2 eller 3 ringatomer er valgt fra nitrogen, svovel eller oksygen, der ringen kan være karbon- eller nitrogenbundet, og der et ringnitrogen eller svovelatom kan oksideres, og der en ring-CH₂-gruppe kan erstattes med en C=O-gruppe.

[0032] Denne spesifikasjonen kan gjøre bruk av komposittbegrep for å beskrive grupper som omfatter mer enn én funksjonalitet. Med mindre annet er beskrevet i dette dokumentet skal slike begrep tolkes slik de forstås i teknikken. For eksempel omfatter karbosyklyl C_{p-q} alkyl C_{p-q} alkyl substituert med karbosyklyl, heterosyklyl C_{p-q} alkyl omfatter C_{p-q} alkyl substituert med heterosyklyl, og bis(C_{p-q} alkyl)amino omfatter amino substituert med 2 C_{p-q} -alkylgrupper som kan være like eller forskjellige.

[0033] Halo C_{p-q} alkyl er en C_{p-q} -alkylgruppe som substitueres med 1 eller flere halogensubstituenten og særlig 1, 2 eller 3 halogensubstituenten. Tilsvarende kan andre generiske begrep som inneholder halo, slik som halo C_{p-q} -alkoksy inneholde 1 eller flere halogensubstituenten og særlig 1, 2 eller 3 halogensubstituenten.

[0034] Hydroksy C_{p-q} alkyl er en C_{p-q} -alkylgruppe som substitueres med 1 eller flere hydroksylsubstituenten og særlig 1, 2 eller 3 hydroksylsubstituenten. På samme måte kan andre generiske begrep som inneholder hydroksy, slik som hydroksy C_{p-q} alkoksy

inneholde 1 eller flere og særlig 1, 2 eller 3 hydroksysubstituenten.

[0035] C_{p-q}-alkoksyC_{p-q}-alkyl er en C_{p-q}-alkylgruppe som substitueres med 1 eller flere C_{p-q}-alkoksysubstituenten og særlig 1, 2 eller 3 C_{p-q}-alkoksysubstituenten. På samme måte kan andre generiske begrep som inneholder C_{p-q}-alkoksy, slik som

5 C_{p-q}-alkoksyC_{p-q}-alkoksy inneholde 1 eller flere C_{p-q}-alkoksysubstituenten og særlig 1, 2 eller 3 C_{p-q}-alkoksysubstituenten.

[0036] Der valgfrie substituenten velges fra "1 eller 2", fra "1, 2, eller 3" eller fra "1, 2, 3 eller 4" grupper eller substituenten skal det skal forstås at denne definisjonen omfatter alle substituenten som velges fra én av de spesifiserte gruppene, dvs. at alle

10 substituentene er like eller at substituentene velges fra to eller flere av de spesifiserte gruppene, dvs. at substituentene ikke er de samme.

[0037] Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er blitt oppkalt ved hjelp av datamaskinprogramvare (ACD/Navneversjon 10.06).

[0038] "Proliferativ(e) sykdom(mer)" inkluderer ondartede sykdom(mer), slik som
15 kreft, så vel som ikke-ondartede sykdom(mer), slik som inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, immunsykdommer eller kardiovaskulære sykdommer.

[0039] Egnede verdier for en R-gruppe eller en del eller substituent for slike grupper inkluderer:

for C ₁₋₃ -alkyl:	metyl, etyl, propyl og <i>iso-propyl</i> ;
for C ₁₋₆ -alkyl:	C ₁₋₃ -alkyl, butyl, 2-metylpropyl, <i>tert</i> -butyl, pentyl, 2,2-dimetylpropyl, 3-metylbutyl og heksyl;
for C ₃₋₆ -sykloalkyl:	syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl;
for C ₃₋₆ -sykloalkylC ₁₋₃ -alkyl:	syklopropylmetyl, syklopropyletyl, syklobutylmetyl, syklopentylmetyl og sykloheksylmetyl;
for aryl:	fenyl;
for arylC ₁₋₃ -alkyl:	benzyl og fenetyl;
for karbosykl:	aryl, sykloheksenyl og C ₃₋₆ -sykloalkyl;
for halo:	fluor, klor, brom og jod;
for C ₁₋₃ -alkoksy:	metoksy, etoksy, propoksy og isopropoksy;
for C ₁₋₆ -alkoksy:	C ₁₋₃ -alkoksy, butoksy, <i>tert</i> -butoksy, pentyloksy, 1-etylpropoksy og heksyloksy;

for C ₁ - alkanoyl:	acetyl og propanoyl;
for C ₁ - alkanoyl:	acetyl, propanoyl og 2-metylpropanoyl;
for heteroaryl:	pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tiazolyl, triazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, furanyl, pyridazinyl og pyrazinyl;
for heteroarylC ₁ - alkyl:	pyrrolylmetyl, pyrrolyletyl, imidazolylmetyl, imidazolyletyl, pyrazolylmetyl, pyrazolyletyl, furanylmetyl, furanyletyl, tienylmetyl, tienyletyl, pyridinylmetyl, pyridinyletyl, pyrazinylmetyl, pyrazinyletyl, pyrimidinylmetyl, pyrimidinyletyl, pyrimidinylpropyl, pyrimidinylbutyl, imidazolylpropyl, imidazolylbutyl, 1,3,4-triazolylpropyl og oksazolylmetyl;
for heterosyklyl:	heteroaryl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidiny, morfolinyl, dihydro-2H-pyranyl, tetrahydropyridin og tetrahydrofuranyl;
for mettet heterosyklyl:	oksetanyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azetidiny, morfolinyl, tetrahydropyranyl og tetrahydrofuranyl.

[0040] Det skal bemerkes at eksempler gitt for begrep anvendt i beskrivelsen ikke er begrensende.

[0041] Særlige verdier for ring A, n, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er som følger. Slike verdier kan anvendes individuelt eller i kombinasjon, der det er hensiktsmessig, i forbindelse med hvilket som helst aspekt ved oppfinnelsen, eller en del av denne, og med en hvilken som helst av definisjonene, kravene eller utførelsesformene definert i dette dokumentet.

n

[0042] I ett aspekt er n 0.

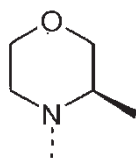
[0043] I et annet aspekt er n 1.

R¹

[0044] I ett aspekt er R¹ valgt fra morfolin-4-yl og 3-metylmorfolin-4-yl.

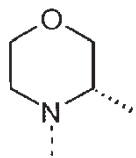
[0045] I et annet aspekt er R¹ 3-metylmorfolin-4-yl.

[0046] I et annet aspekt er R¹



[0047] I et annet aspekt er R^1

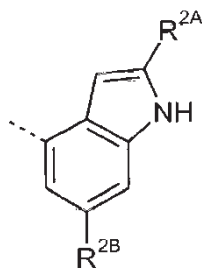
5



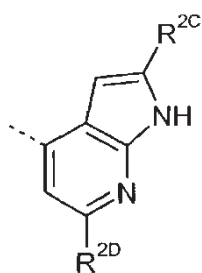
R^2

[0048] I et annet aspekt er R^2

10

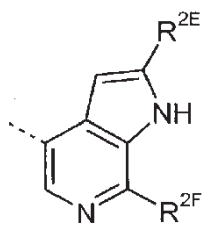


[0049] I et annet aspekt er R^2



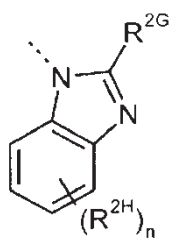
15

[0050] I et aspekt er R^2



20

[0051] I et aspekt er R^2



R^{2A}

5 [0052] R^{2A} er hydrogen.

R^{2B}

[0053] R^{2B} er hydrogen.

10

R^{2C}

[0054] R^{2C} er hydrogen.

15

R^{2D}

[0055] R^{2D} er hydrogen.

R^{2E}

20

[0056] R^{2E} er hydrogen.

R^{2F}

25

[0057] R^{2F} er hydrogen.

R^{2G}

[0058] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er **R^{2G}** valgt fra -NHR⁷ og -NHCOR⁸.

30

[0059] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er **R^{2G}** -NHR⁷.

[0060] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er **R^{2G}** -NHCOR⁸.

[0061] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er **R^{2G}** valgt fra -NH₂, -NHMe og -NHCOMe.

[0062] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er **R^{2G}** -NH₂.

[0063] I et aspekt ifølge oppfinnelsen er R^{2G} -NHMe.

[0064] I et aspekt ifølge oppfinnelsen er R^{2G} -NHCOMe.

R^4 og R^5

5

[0065] I et aspekt ifølge oppfinnelsen er R^4 og R^5 hydrogen.

[0066] I et aspekt ifølge oppfinnelsen er R^4 og R^5 metyl.

[0067] I et aspekt ifølge oppfinnelsen danner R^4 og R^5 sammen med atomet som de er bundet til ring A.

10

Ring A

[0068] I et aspekt av oppfinnelsen er ring A et C_{3-6} -sykloalkyl eller en mettet 4-6 heterosyklisk ring som inneholder ett heteroatom valgt fra O og N;

15

[0069] I et annet aspekt er ring A en syklopropyl-, syklobutyl-, syklopentyl-, oksetanyl-, tetrahydrofuryl-, tetrahydropyranyl-, azetidinyll-, pyrrolidinyl- eller piperidinyllring.

[0070] I et annet aspekt er ring A en syklopropyl-, syklobutyl-, syklobutyl-, syklopentyl-, tetrahydropyranyl- eller piperidinyllring.

20

[0071] I et annet aspekt er ring A en syklopropyl-, syklopentyl-, tetrahydropyranyl- eller piperidinyllring.

[0072] I et annet aspekt er ring A en syklopropyl-, tetrahydropyranyl- eller piperidinyllring.

[0073] I et annet aspekt er ring A en syklopropyl- eller tetrahydropyranyllring.

25

[0074] I et annet aspekt er ring A en piperidinyllring.

[0075] I et annet aspekt er ring A en tetrahydropyranyllring.

[0076] I et annet aspekt er ring A en syklopropylring.

R^6

30

[0077] I ett aspekt er R^6 hydrogen.

R^7

35

[0078] I ett aspekt er R^7 hydrogen eller metyl.

[0079] I ett aspekt er R^7 metyl.

[0080] I ett aspekt er R^7 hydrogen.

R^8

[0081] I ett aspekt er R^{12} metyl.

[0082] I ett aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

R^1 er valgt fra morfolin-4-yl og 3-metylmorfolin-4-yl;

5 n er 0 eller 1;

R^{2A} er hydrogen;

R^{2B} er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

10 R^{2E} er hydrogen;

R^{2F} er hydrogen;

R^{2G} er valgt fra $-NHR^7$ og $-NHCOR^8$;

R^{2H} er fluor;

R^3 er metyl;

15 R^4 og R^5 sammen med atomet som de er bundet til danner ring A;

Ring A er et C_{3-6} -sykloalkyl eller en mettet 4-6-heterosyklisk ring som inneholder ett heteroatom valgt fra O og N;

R^6 er hydrogen;

R^7 er hydrogen eller metyl; og

20 R^8 er metyl.

[0083] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

R^1 er valgt fra morfolin-4-yl og 3-metylmorfolin-4-yl;

25 n er 0 eller 1;

R^{2A} er hydrogen;

R^{2B} er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

30 R^{2E} er hydrogen;

R^{2F} er hydrogen;

R^{2G} er valgt fra $-NH_2$, $-NHMe$ og $-NHCOMe$;

R^{2H} er fluor;

R^3 er metyl;

35 R^4 og R^5 sammen med atomet som de er bundet til danner ring A;

Ring A er et C_{3-6} -sykloalkyl eller en mettet 4-6-heterosyklisk ring som inneholder ett heteroatom valgt fra O og N; og

R^6 er hydrogen.

[0084] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

R^1 er valgt fra morfolin-4-yl og 3-metylmorfolin-4-yl;

n er 0 eller 1;

5 R^{2A} er hydrogen;

R^{2B} er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

R^{2E} er hydrogen;

10 R^{2F} er hydrogen;

R^{2G} er valgt fra $-NHR^7$ og $-NHCOR^8$;

R^{2H} er fluor;

R^3 er metyl;

R^4 og R^5 sammen med atomet som de er bundet til danner ring A;

15 **Ring A** er en syklopropyl-, syklobutyl-, syklopentyl-, oksetanyl-, tetrahydrofuryl-, tetrahydropyranyl-, azetidinyll-, pyrrolidinyll- eller piperidinyllring;

R^6 er hydrogen;

R^7 er hydrogen eller metyl; og

R^8 er metyl.

20

[0085] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

R^1 er valgt fra morfolin-4-yl og 3-metylmorfolin-4-yl;

n er 0 eller 1;

25 R^{2A} er hydrogen;

R^{2B} er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

R^{2E} er hydrogen;

30 R^{2F} er hydrogen;

R^{2G} er valgt fra $-NH_2$, $-NHMe$ og $-NHCOMe$;

R^{2H} er fluor;

R^3 er metyl;

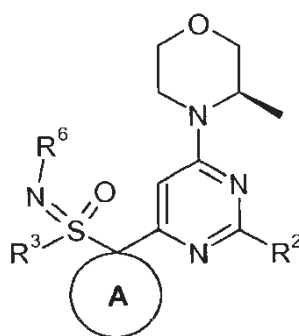
R^4 og R^5 sammen med atomet som de er bundet til danner ring A;

35 **Ring A** er en syklopropyl-, syklobutyl-, syklopentyl-, oksetanyl-, tetrahydrofuryl-, tetrahydropyranyl-, azetidinyll-, pyrrolidinyll- eller piperidinyllring; og

R^6 er hydrogen.

[0086] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel (Ia),

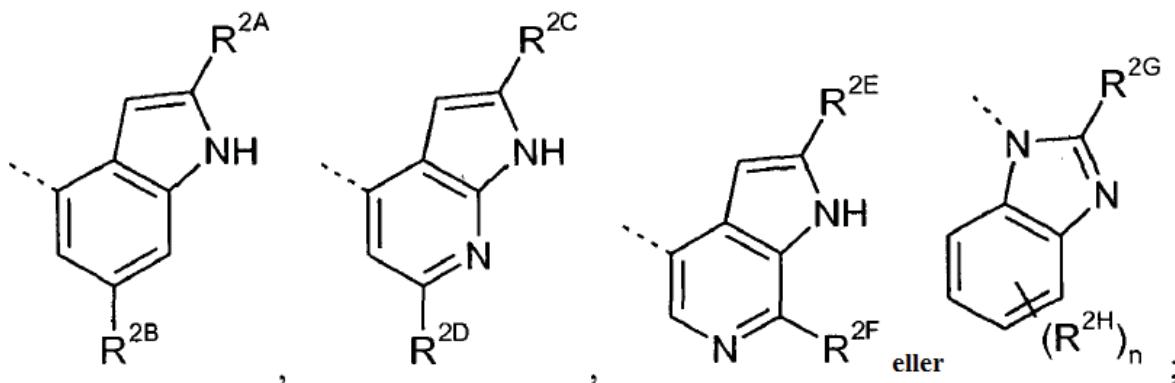
40



(Ia)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

- 5 Ring A en syklopropyl-, tetrahydropyranyl- eller piperidinylling;
 R^2 er



n er 0 eller 1;

- 10 R^{2A} er hydrogen;

R^{2B} er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

R^{2E} er hydrogen;

- 15 R^{2F} er hydrogen;

R^{2G} er valgt fra $-NHR^7$ og $-NHCOR^8$;

R^{2H} er fluor;

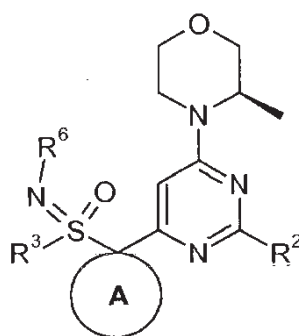
R^3 er en metylgruppe;

R^6 er hydrogen;

- 20 R^7 er hydrogen eller metyl; og

R^8 er metyl.

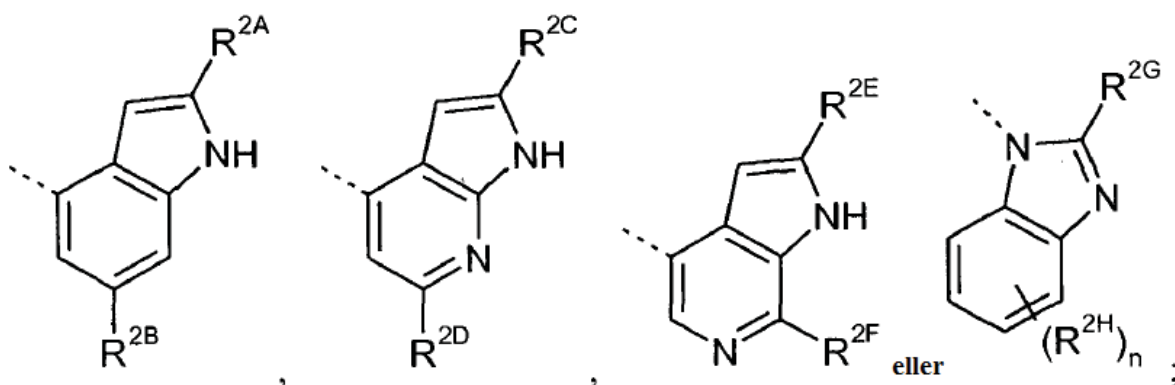
[0087] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel (Ia),



(Ia)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

- 5 **Ring A** er en syklopropyl-, tetrahydropyranyl- eller piperidinylling;
R² er



n er 0 eller 1;

R^{2A} er hydrogen;

10 **R^{2B}** er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

R^{2E} er hydrogen;

R^{2F} er hydrogen;

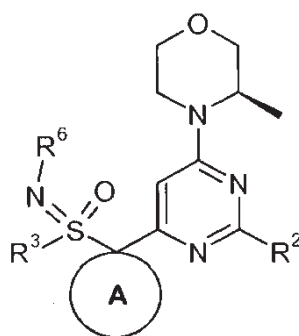
15 **R^{2G}** er valgt fra -NH₂, -NHMe og -NHCOMe;

R^{2I} er fluor;

R³ er en metylgruppe; og

R⁶ er hydrogen.

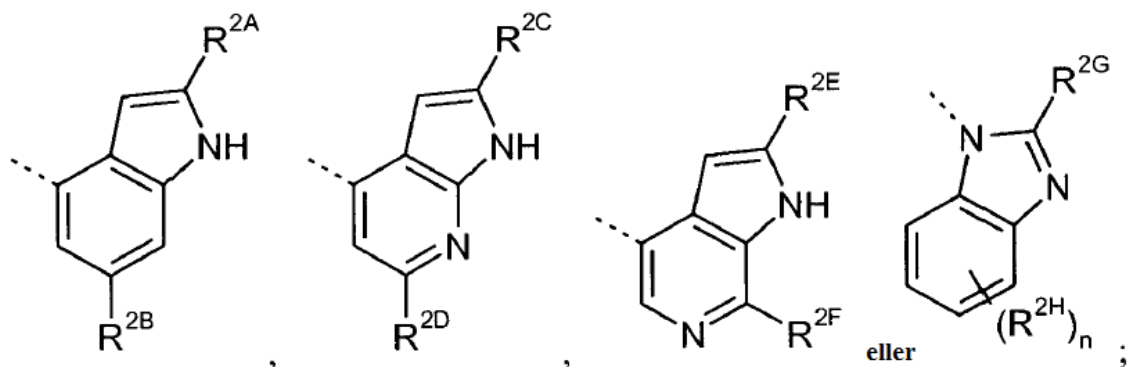
- 20 **[0088]** I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel (Ia),



(Ia)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

- 5 **Ring A** er en syklopropyl-, tetrahydropyranyl- eller piperidinylling;
R² er



n er 0 eller 1;

R^{2A} er hydrogen;

10 **R^{2B}** er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

R^{2E} er hydrogen;

R^{2F} er hydrogen;

15 **R^{2G}** er -NHR⁷;

R^{2H} er fluor;

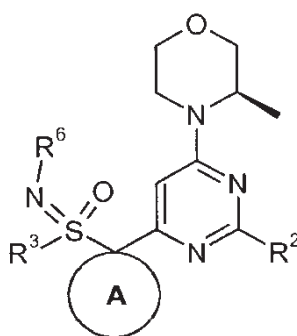
R³ er en metylgruppe;

R⁶ er hydrogen; og

R⁷ er hydrogen.

20

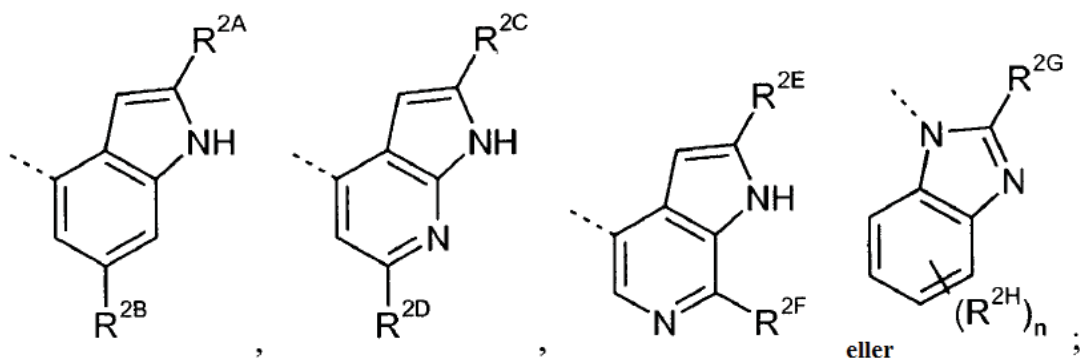
[0089] I et annet aspekt ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt en undergruppe av forbindelser med formel **(Ia)**,



(Ia)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne;

- 5 **Ring A** er en syklopropylring;
R² er



n er 0;

R^{2A} er hydrogen;

10 **R^{2B}** er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

R^{2D} er hydrogen;

R^{2E} er hydrogen;

R^{2F} er hydrogen;

15 **R^{2G}** er -NHR⁷;

R^{2H} er fluor;

R³ er en metylgruppe;

R⁶ er hydrogen; og

R⁷ er metyl.

20

[0090] Et annet aspekt av oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse eller en kombinasjon av forbindelser, valgt fra ett av eksemplene eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

[0091] Et annet aspekt av oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse eller en

25 kombinasjon av forbindelser, valgt fra én av:

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[(R)-S-metylsulfonimidoyl)metyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

5 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

10 N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol;

15 1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

20 4-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin;

25 N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

30 N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((S)-S-metylsulfonimidoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((R)-S-metylsulfonimidoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((S)-S-metylsulfonimidoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol;

35 4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

5 5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

10 6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin; og

15 6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

[0092] I et annet aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse, eller en kombinasjon av forbindelser, valgt fra én av

20 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[(R)-(S-metylsulfonimidoyl)metyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

25 N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-(R)-(S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin; og

N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-(S)-(S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin, eller et farmasøytisk

30 akseptabelt salt av denne.

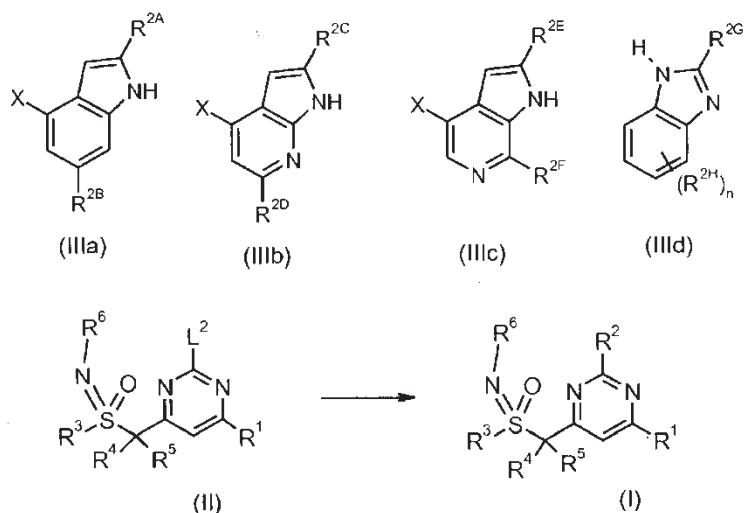
[0093] En forbindelse med formel (I) kan fremstilles fra en forbindelse med formel (II), der L^2 er en utgående gruppe (for eksempel halogen eller -SMe osv.), ved

omsetning med en forbindelse av formel (IIIa), (IIIb) eller (IIIc), der X er en egnet gruppe (slik som borholdig syre eller en ester) i nærvær av en egnet Pd-katalysator og

35 Pd-fosfinligand i et egnet løsningsmiddel, så som en blanding av *N,N*-dimetyl-

formamid, dimetoksyetan, vann og etanol, under egnede forhold, slik som oppvarming i en mikrobølgereaktor. Det kan alternativt fremstilles en forbindelse med formel (I) fra en forbindelse av formel (II), der L^2 er en utgående gruppe (for eksempel halogen eller -SMe osv.), ved omsetning med en forbindelse av formel (IIId), med en egnet base, slik

som NaH, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ eller K₂CO₃ i et egnet løsningsmiddel, slik som *N,N*-dimetylformamid eller *N,N*-dimetylacetamid eller i nærvær av en egnet Pd-katalysator og fosfinligand i et egnet løsningsmiddel, slik som dioksan.



5

[0094] Det vil forstås at en forbindelse av formel (I) kan omdannes til en annen forbindelse av formel (I) ved hjelp av forhold godt kjent innen teknikken.

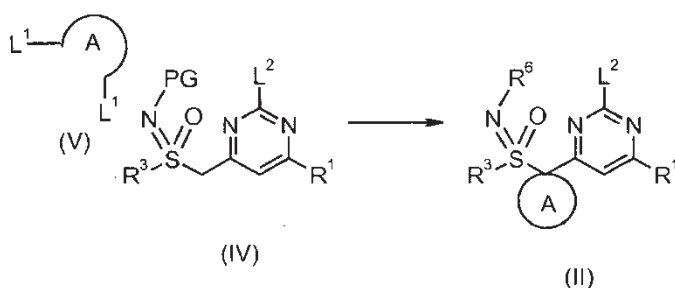
[0095] Forbindelser av formel (IIIa), (IIIb), (IIIc) og (IIIId) er enten kommersielt tilgjengelige eller godt kjente innen teknikken.

[0096] Det vil forstås at en forbindelse av formel (II) kan omdannes til en annen forbindelse av formel (I) ved metoder, slik som oksidering, alkylering, reduktiv aminering osv. enten oppført ovenfor eller ellers kjent i litteraturen.

[0097] En forbindelse av formel (II) der R⁶ er hydrogen og R⁴ og R⁵ danner ring A, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (IV), der PG er en egnet beskyttelsesgruppe, slik som trifluoracetamid, med en forbindelse av formel (V), der A er en 2- til 6-leddet, eventuelt substituert alkylenkjede der 1 karbon eventuelt kan erstattes med O, N eller S, og der L¹ er en utgående gruppe (som f.eks. halogen, tosyl, mesyl osv.), og fjerning av den beskyttende gruppen i nærvær av en egnet base, slik som natriumhydrid eller kalium-*tert*-butoksid i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran eller *N,N*-dimetylformamid, eller ved hjelp av vandig natriumhydroksidløsning og et egnet løsningsmiddel, slik som DCM eller toluen, med et egnet faseoverføringsmiddel, slik som tetrabutylammoniumbromid.

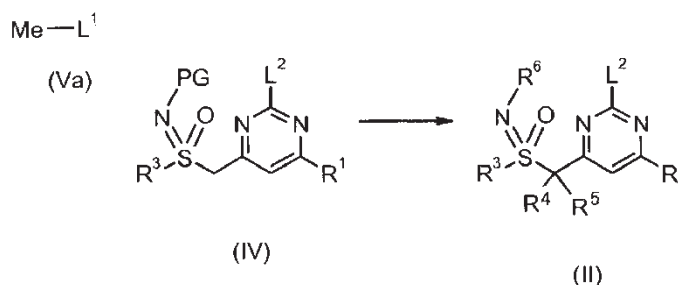
15

20

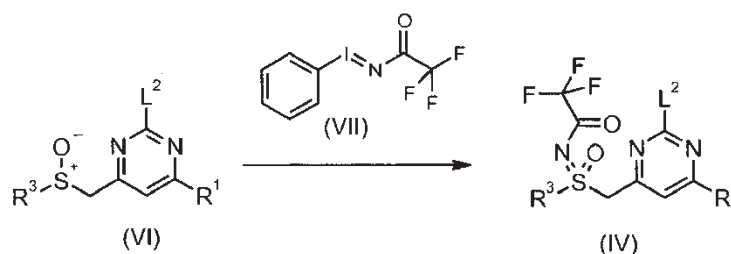


25

[0098] En forbindelse av formel (II) der R^6 er hydrogen og R^4 og R^5 begge er metyl kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (IV), der PG er en egnet beskyttende gruppe, slik som trifluoracetamid, med en forbindelse av formel (Va), der L^1 er en utgående gruppe (som f.eks. halogen, tosyl, mesyl osv.), og fjerning av den beskyttende gruppen i nærvær av en egnet base, slik som natriumhydrid eller kalium-*tert*-butoksid i et egnet løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran eller *N,N*-dimetylformamid.



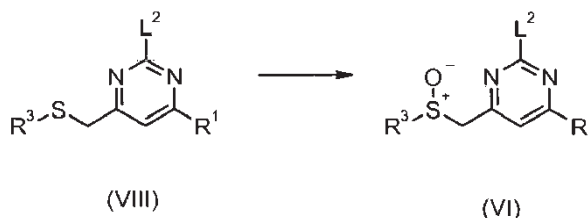
[0099] En forbindelse av formel (IV) der PG er en egnet beskyttende gruppe, slik som trifluoracetamid, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (VI) med iminojodanet (VII) som kan fremstilles in situ fra jodbenzendiacetat og trifluoracetamid i et egnet løsningsmiddel, slik som DCM i nærvær av en egnet base, slik som magnesiumoksid og en katalysator, slik som rodiumacetat.



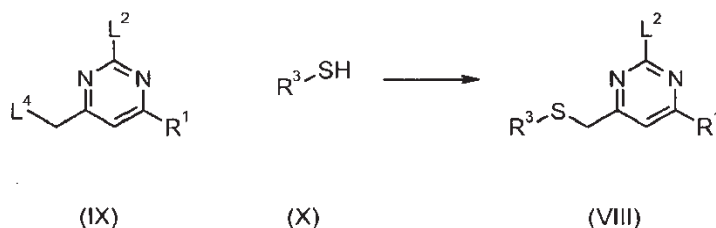
[0100] En forbindelse av formel (I) der R^4 , R^5 og R^6 er hydrogen kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (IV), der L^2 er en utgående gruppe (for eksempel halogen eller -SMe osv.), med en forbindelse av formel (IIIa), (IIIb) eller (IIIc), der X er en egnet gruppe (slik som borholdig syre eller en ester) i nærvær av en egnet Pd-katalysator og fosfinligand i et egnet løsningsmiddel, slik som en blanding av *N,N*-dimetylformamid, dimetoksyetan, vann og etanol, under egnede forhold, slik som oppvarming i en mikrobølgenreaktor og fjerning av den trifluoracetatbeskyttende gruppen. Det kan alternativt fremstilles en forbindelse av formel (I) der R^4 , R^5 og R^6 er hydrogen ved omsetning av en forbindelse av formel (IV), der L^2 er en utgående gruppe (for eksempel halogen eller -SMe osv.), med en forbindelse av formel (IIId), med en egnet base, slik som NaH, Na_2CO_3 , CS_2CO_3 eller K_2CO_3 i et egnet løsningsmiddel, slik som *N,N*-dimetylformamid eller *N,N*-dimetylacetamid eller i nærvær av en egnet Pd-

katalysator og fosfinligand i et egnet løsningsmiddel, slik som dioksan og fjerning av trifluoracetamidet.

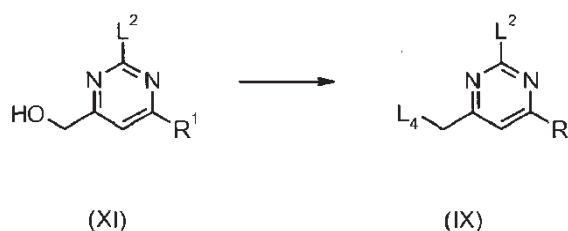
[0101] En forbindelse av formel (VI) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (VIII) ved hjelp av forhold som er godt kjent innen teknikken.



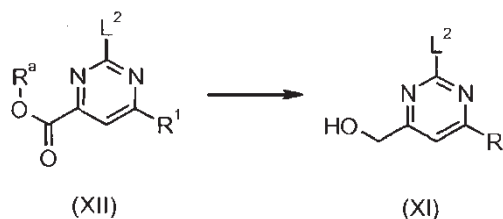
[0102] En forbindelse av formel (VIII) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (IX), der L^4 er en utgående gruppe (slik som halogen, tosyl, mesyl osv.) med en forbindelse av formel (X) eventuelt i nærvær av en egnet base, slik som trietylamin og et løsningsmiddel, slik som *N,N*-dimetylformamid.



[0103] En forbindelse av formel (IX) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (XI) ved hjelp av forhold som er godt kjent innen teknikken.

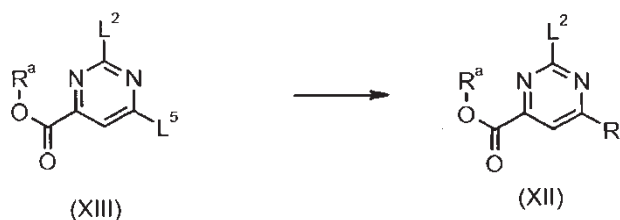


[0104] En forbindelse av formel (XI) kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (XII) ved hjelp av forhold godt kjent innen teknikken.



[0105] En forbindelse av formel (XII) der R^1 er en N-bundet heterosyklus, slik som morfolin, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (XIII) med et

syklisk amin, slik som morfolin eventuelt i nærvær av en egnet base, slik som trietylamin i et egnet løsningsmiddel, slik som DCM. En forbindelse av formel (XII) der R^1 er en C-bundet heterosyklus, slik som dihydropyran, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel (XIII) med en egnet organometallisk reagens (slik som den borholdige syren $R^1B(OH)_2$ eller den borholdige esteren $R^1B(OR)_2$ osv.) i nærvær av en egnet metallkatalysator (slik som palladium eller kobber) i et egnet løsningsmiddel, slik som 1,4-dioksan.



[0106] Forbindelser av formel (XIII), sykliske aminer, borholdige syrer $\{R^1B(OH)_2\}$ og borholdige estere $\{R^1B(OR)_2\}$ er enten kommersielt tilgjengelige eller godt kjent innen teknikken.

[0107] Der ring A er en heterosyklisk ring som inneholder et nitrogenatom vil det forstås at nitrogenatomet kan være hensiktsmessig beskyttet (for eksempel et t-butoksykarbamat eller benzygruppe), og at den beskyttende gruppen kan fjernes, og dersom det er nødvendig en ytterligere reaksjon utført på nitrogenet (for eksempel en alkylering, reduktiv aminering eller amidering) på hvilket som helst trinn i syntesen.

[0108] Det vil forstås at visse av de forskjellige ringsubstituentene i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan innføres ved standard aromatiske substitusjonsreaksjoner eller genereres ved konvensjonelle funksjonelle gruppemodifikasjoner enten før eller umiddelbart etter prosessene nevnt ovenfor og som sådan inngår i prosess-aspektet ifølge oppfinnelsen. For eksempel kan forbindelser av formel (I) omdannes til flere forbindelser av formel (I) ved standard aromatiske substitusjonsreaksjoner eller ved konvensjonelle funksjonelle gruppemodifikasjoner. Slike reaksjoner og modifikasjoner inkluderer for eksempel innføring av en substituent ved hjelp av en aromatisk substitusjonsreaksjon, reduksjon av substituent, alkylering av substituent og oksidering av substituent. Reagensene og reaksjonsforholdene for slike prosedyrer er godt kjent innen det kjemiske området. Spesielle eksempler på aromatiske substitusjonsreaksjoner inkluderer innføringen av en nitrogruppe ved anvendelse av konsentrert salpetersyre, innføring av en acylgruppe ved hjelp av for eksempel et acylhalogenid og Lewis-syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts-forhold; innføring av en alkylgruppe ved hjelp av et alkylhalogenid og Lewis-syre (så som aluminiumtriklorid) under Friedel Crafts-forhold; og innføring av en halogengruppe. Spesielle eksempler på modifikasjoner inkluderer reduksjon av en nitrogruppe til en aminogruppe ved for eksempel katalytisk hydrogenering med en nikkelkatalysator eller

behandling med jern i nærvær av saltsyre med oppvarming; oksidasjon av alkyltio til alkylsulfinyl eller alkylsulfonyl.

[0109] Det vil også forstås at i noen av reaksjonene nevnt i dette dokumentet kan det være nødvendig/ønskelig å beskytte eventuelle sensitive grupper i forbindelsene. De tilfellene der beskyttelse er nødvendig eller ønskelig og egnede metoder for beskyttelse er kjent for fagfolk innen teknikken. Konvensjonelle beskyttende grupper kan anvendes i henhold til standard praksis (for illustrasjon, se T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Hvis dermed reaktanter inkluderer grupper så som amino, karboksy eller hydroksy kan det være ønskelig å beskytte gruppen i noen av reaksjonene nevnt i dette dokumentet.

[0110] En egnet beskyttende gruppe for en amino- eller alkylaminogruppe er for eksempel en acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe, så som acetyl- en alkoksykarbonylgruppe, for eksempel en metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl- eller *tert*-butoksykarbonylgruppe, en arylmetoksykarbonylgruppe, for eksempel benzyloksykarbonyl eller en aroylgruppe, for eksempel benzoyl. Avbeskyttelsesforholdene for de ovennevnte beskyttende gruppene varierer nødvendigvis med valget av beskyttende gruppe. Derfor kan for eksempel en acylgruppe, slik som en alkanoyl- eller alkoksykarbonylgruppe eller en aroylgruppe fjernes for eksempel ved hydrolyse med en egnet base, så som et alkalimetallhydroksid, for eksempel litium eller natriumhydroksid. Alternativt kan en acylgruppe så som en *tert*-butoksykarbonylgruppe fjernes, for eksempel ved behandling med en egnet syre som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre eller trifluoreddiksyre og en arylmetoksykarbonylgruppe så som en benzyloksykarbonylgruppe kan fjernes, for eksempel ved hydrogenering over en katalysator så som palladium-på-karbon, eller ved behandling med en Lewis-syre, for eksempel bortris (trifluoracetat). En egnet alternativ beskyttende gruppe for en primær aminogruppe er for eksempel en ftaloylgruppe som kan fjernes ved behandling med et alkylamin, for eksempel dimetylaminopropylamin eller med hydrazin.

[0111] En egnet beskyttende gruppe for en hydroksygruppe er for eksempel en acylgruppe, for eksempel en alkanoylgruppe, slik som acetyl, en aroylgruppe, for eksempel benzoyl eller en arylmetylgruppe, for eksempel benzyl. Avbeskyttelsesforholdene for de ovennevnte beskyttende gruppene varierer nødvendigvis med valget av beskyttende gruppe. Derfor kan for eksempel en acylgruppe, slik som en alkanoyl- eller aroylgruppe fjernes, for eksempel ved hydrolyse med en egnet base, så som et alkalimetallhydroksid, for eksempel litium eller natriumhydroksid. Alternativt kan en arylmetylgruppe så som en benzylgruppe fjernes, for eksempel ved hydrogenering over en katalysator, slik som palladium-på-karbon.

[0112] En egnet beskyttelsesgruppe for en karboksygruppe er for eksempel en forestringsgruppe, for eksempel en metyl- eller en etylgruppe som kan fjernes, for eksempel ved hydrolyse med en base så som natriumhydroksid, eller for eksempel en

tert-butyl-gruppe som kan fjernes, for eksempel ved behandling med en syre, for eksempel en organisk syre, så som trifluoreddiksyre, eller for eksempel en benzylgruppe som kan fjernes, for eksempel ved hydrogenering over en katalysator, slik som palladium-på-karbon.

5 [0113] De beskyttende gruppene kan fjernes ved hvilket som helst hensiktsmessig trinn i syntesen ved hjelp av konvensjonelle metoder godt kjent innen det kjemiske området.

[0114] Mange av mellomproduktene definert i dette dokumentet er nye og disse er gitt som et ytterligere trekk ved oppfinnelsen.

10

Biologiske analyser

[0115] De følgende analysene kan anvendes til å måle effektene av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som ATR-kinasehemmere.

15 **(a) Enzymanalyse -ATR**

[0116] ATR for anvendelse ved *in vitro*-enzymanalysen ble oppnådd fra HeLa-kjerneekstrakt (CIL Biotech, Mons, Belgia) ved immunutfelling med kaninpolyklonalt antiserum hevet til aminosyrene 400-480 av ATR (Tibbetts RS et al, 1999, Genes Dev. 13:152-157) inneholdt i den følgende bufferen (25 mM HEPES (pH 7,4), 2 mM MgCl₂,
20 250 mM NaCl, 0,5 mM EDTA, 0,1 mM Na₃VO₄, 10 vekt-% glyserol og 0,01 vekt-% Tween 20). ATR-antistoffkompleksene ble isolert fra kjerneekstrakt ved inkubering med protein-A-Sepharose-kuler (Sigma, #P3476) i 1 time og deretter gjennom sentrifugering for å gjenvinne kulene. I brønnen av en 96-brønns plate ble 10 µl ATR-holdige Sepharose-kuler inkubert med 1 µg substratglutation-S-transferase-p53N66
25 (NH₂-terminale 66 aminosyrer av p53 smeltet til glutation-S-transferase ble uttrykt i E. coli) i ATR-analysebuffer (50 mM HEPES (pH 7,4), 150 mM NaCl, 6 mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 0,1 mM Na₃VO₄, 0,1 mM DTT og 10 vekt-% glyserol) ved 37 °C i nærvær eller fravær av hemmer. Etter 10 minutter med forsiktig risting ble ATP tilsatt til en endelig konsentrasjon på 3 µM og reaksjonen fortsatte ved 37 °C i ytterligere
30 1 time. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 100 µl PBS og reaksjonen ble overført til en hvit ugjennomsiktig glutationbelagt 96-brønns plate (NUNC #436033), og inkubert over natten ved 4 °C. Denne platen ble deretter vasket med PBS/0,05 vekt-% Tween 20, blottet tørr, og analysert ved anvendelse av en standard ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) metode med et fosfoserin 15 p53 (16G78) antistoff
35 (Cell Signaling Technology, #9286). Påvisningen av fosforlyert glutation-S-transferase-p53N66 substrat ble utført i kombinasjon med et geiteantimuspepperrot-peroksidasekonjugert sekundært antistoff (Pierce, #31430). Forbedret kjemiluminescensløsning (NEN, Boston, MA) ble anvendt for å produsere et signal, og kjemiluminescensdeteksjon ble utført via en TopCount (Packard, Meriden, CT)

plateleser.

[0117] Den resulterende beregnede % enzymaktiviteten (Acitivity Base, IDBS) ble deretter anvendt for å bestemme IC_{50} -verdiene for forbindelsene (IC_{50} tatt som konsentrasjonen ved hvilket 50 % av enzymaktiviteten er hemmet).

5

(b) Celleanalyser - ATR

[0118] ATM og ATR har forskjellige og overlappende responser på DNA-skader. De må delta sammen og responsene må samordnes. Begge veiene kan aktiveres ved ioniserende bestråling, imidlertid aktiveres kun ATR av UV. Ettersom UV-behandling

10

ikke er praktisk for anvendelse i en høy-gjennomstrømningscelleanalyse ble UV-mimetisk 4NQ0 (Sigma) valgt til å aktivere ATR DNA-skaderesponsveien.

[0119] Chk1, en nedstrøms proteinkinase av ATR, spiller en nøkkelrolle i DNA-skadesjekkpunktkontroll. Aktivering av Chk1 innebærer fosforylering av Ser317 og Ser345 (ansett som det fortrinnsrettede målet for fosforylering/aktivering av ATR).

15

Denne analysen måler en reduksjon i fosforylering av Chk1 (Ser 345) i HT29-kolonadenokarsinomceller etter behandling med forbindelsen, og UV-mimetisk 4NQ0. Forbindelsesdoseområdene ble laget ved fortynning i 100 % DMSO og deretter videre i analysemedium (EMEM, 10 % FCS, 1 % glutamin) ved hjelp av et Labcyte Echo Acoustic-dispenserinstrument. Cellene ble platet ut i 384 Costar-brønnplater på 9×10^4 celler per ml i 40 μ l EMEM, 10 % FCS, 1 % glutamin og dyrket i 24 timer. Etter tilsetning av forbindelsen ble cellene inkubert i 60 minutter. En endelig konsentrasjon på 3 μ M 4NQ0 (fremstilt i 100 % DMSO) ble deretter tilsatt ved hjelp av Labcyte Echo og cellene inkubert i ytterligere 60 min. Cellene ble deretter fiksert ved tilsetning av 40 μ l 3,7 vekt-% formaldehydløsning i 20 minutter. Etter fjerning av fikseringsmiddel

25 ble cellene vasket med PBS og permeabilisert i 40 μ l PBS som inneholdt 0,1 % Triton™ X-100. Cellene ble deretter vasket og 15 μ l primær antistoffløsning (pChk1 Ser345) ble tilsatt og platene ble inkubert ved 4 °C over natten. Det primære antistoffet ble så vasket av, og 20 μ l sekundær antistoffløsning (geiteantikanin Alexa Fluor 488, Invitrogen) og 1 μ M Hoechst 33258 (Invitrogen) tilsatt i 90 min ved

30 romtemperatur. Platene ble vasket og hensatt i 40 μ l PBS. Platene ble deretter lest på et ArrayScan Vti-instrument for å bestemme fargingsintensitet, og doseresponsene ble oppnådd og anvendt for å bestemme IC_{50} -verdiene for forbindelsene.

(C) Cellulær - SRB-analyse

[0120] Potensieringsfaktoren (PF_{50}) for forbindelsene er et mål på gangers økningen i effekt av et kjemoterapeutisk middel, når det anvendes i kombinasjon med en ATR-hemmer. Nærmere bestemt beregnes denne som forholdet mellom IC_{50} av kontroll-cellevekst i nærvær av et kjemoterapeutisk middel, typisk karboplatin, delt på IC_{50} for cellevekst i nærvær av dette midlet, og ATR-hemmeren av interesse. For dette formålet

35

ble HT29-cellene utsådd på den passende tettheten for å sikre eksponensiell vekst i hele tiden av analysen (typisk 1000-1500 celler) i hver brønn av en 96-brønns plate i et volum på 80 µl og inkubert over natten ved 37 °C. Deretter ble cellene dosert med enten DMSO-vehikkel eller behandlet med testforbindelser ved faste konsentrasjoner (typisk 1, 0,3 og 0,1 µM). Etter en times inkubering ved 37 °C ble cellene ytterligere behandlet med en 10 punktdoserrespons av det kjemoterapeutiske midlet, basert på dens kjente følsomhet (vanligvis 30-0,001 µg/ml for karboplatin). Cellene ble hensatt til å vokse i 5 dager ved 37 °C, etter denne tiden ble celleveksten bedømt med sulforodamin-B-analysen (SRB-analysen) (Skehan, P et al, 1990 New colorimetric cytotoxic assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112.). Nærmere bestemt ble mediet fjernet og cellene fiksert med 100 µl iskald 10 % (vekt/volum) trikloreddiksyre. Platene ble deretter inkubert ved 4 °C i 20 minutter før vasking 4 ganger med vann. Hver brønn ble deretter farget med 100 µl 0,4 % (vekt/volum) SRB i 1 % eddiksyre i 20 minutter før ytterligere 4 vaskinger med 1 % eddiksyre. Platene ble deretter tørket i 2 timer ved romtemperatur og fargestoffet ble løseliggjort ved tilsetning av 100 µl Tris Base pH 8,5 i hver brønn. Platene ble ristet før måling av optisk tetthet ved 564 nm (OD₅₆₄).

[0121] For å beregne PF50 ble OD₅₆₄-verdiene oppnådd for doseresponskurven av kjemoterapeutisk middel uttrykt som en prosentdel av verdien oppnådd fra celler behandlet med vehikkel alene. Tilsvarende, for å fungere som en kontroll for inkludering av ATR-hemmeren, ble verdier fra det kjemoterapeutiske midlet testet i kombinasjon med en fast ATR-hemmerkonsentrasjon uttrykt som en prosentdel av verdien oppnådd fra celler behandlet med den tilsvarende konsentrasjonen av ATR-hemmer alene. Fra disse internt kontrollerte kurvene ble IC50-verdiene beregnet og PF50 ble bestemt som forholdet mellom disse verdiene, som beskrevet ovenfor. Forbindelsene ble sammenlignet ved hjelp av PF50-verdien ved konsentrasjoner av ATR-hemmer som viser minimal veksthemming på egenhånd. IC50-verdiene ble beregnet med XLfit (IDBS, Surrey UK) ved hjelp av doseresponsen, 4-parameter-logistisk modell #203. Topp (max) og bunn (min) kurvetilpasning var fri og ikke låst til hhv. 100 % til 0 %.

[0122] De følgende analysene kan anvendes til å måle effektene av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som mTOR-kineasehemmere.

Enzym - mTOR-kinaseanalyse (Echo)

[0123] Analysen anvendte AlphaScreen-teknologi (Gray et al., Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) for å bestemme evnen hos testforbindelser til å hemme fosforylering av rekombinant mTOR.

[0124] En C-terminal avkutting av mTOR omfattende aminosyrerestene 1362 til 2549 av mTOR (EMBL-tilgjengelighetsnr. L34075) ble stabilt uttrykt som en FLAG-merket

fusjon i HEK293-celler som beskrevet i Vilella-Bach et al., Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. Den HEK293 FLAG-merkede mTOR (1362-2549) stabile cellelinjen ble rutinemessig opprettholdt ved 37 °C med 5 % CO₂ inntil en konfluens på 70-90 % i Dulbeccos modifiserte Eagles vekstmedium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK-katalog nr. 41966-029) som inneholdt 10 % varmeinaktivert føtalt kalveserum (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, katalog nr. F0392), 1 % L-glutamin (Gibco, katalog nr. 25030-024) og 2 mg/ml Geneticin (G418-sulfat; Invitrogen Limited, UK-katalog nr. 10131-027). Etter uttrykking i pattedyr-HEK293-cellelinjen, ble det uttrykte proteinet rensset ved anvendelse av FLAG-epitopmerkingen ved hjelp av standard renssetestmetoder.

[0125] Testforbindelsene ble fremstilt som 10 mM forrådsløsninger i DMSO og fortynnet i DMSO som krevet for å gi en rekke endelige analysekonsentrasjoner. Alikvoter (120 nl) av hver forbindelsesfortynning ble akustisk utlevert ved hjelp av en Labcyte Echo 550 inn i en brønn på en Greiner 384-brønn med lavt volum (LV) hvit polystyrenplate (Greiner Bio-one). En blanding av 12,12 µl rekombinant rensset mTOR-enzym, 2 µM biotinyllert peptidsubstrat (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) og en bufferløsning [omfattende Tris-HCl pH7,4 buffer (50 mM), EGTA (0,1 mM), bovinserumalbumin (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) og manganklorid (10 mM)] ble inkubert ved romtemperatur i 120 minutter.

[0126] Kontrollbrønnene som produserte et maksimalt signal som svarer til maksimal enzymaktivitet ble laget ved hjelp av 100 % DMSO i stedet for testforbindelsen. Kontrollbrønnene som produserte et minimum signal tilsvarende fullt hemmet enzym ble skapt ved å tilsette LY294002 (100 µM) forbindelse. Disse analyseløsningene ble inkubert i 2 timer ved romtemperatur.

[0127] Hver reaksjon ble stoppet ved tilsetning av 5 µl av en blanding av EDTA (150 mM), bovint serumalbumin (BSA; 0,5 mg/ml) og Tris-HCl pH 7,4-buffer (50 mM) som inneholdt p70 S6-kinase (T389) 1A5-monoklonalt antistoff (Cell Signal Technology, katalog nr. 9206B) og henholdsvis AlphaScreen Streptavidin-donor og protein-A-akseptorkuler (200 ng; Perkin Elmer, katalog nr. 6760617) ble tilsatt og analyseplatene ble stående over natten ved romtemperatur i mørket. De resulterende signalene som kommer fra laserlyseksitasjon ved 680 nm ble lest ved hjelp av et Packard Envision-instrument.

[0128] Fosforylert biotinyllert peptid dannes *in situ* som et resultat av mTOR-mediert fosforylering. Det fosforylerte biotinyllerte peptidet som er forbundet med AlphaScreen Streptavidin-donorkuler danner et kompleks med p70 S6-kinasen (T389) 1A5 monoklonalt antistoff som er forbundet med Alphascreen protein-A-akseptorkuler. Ved laserlyseksitasjon ved 680 nm frembringer donorkulen:akseptorkulekomplekset et signal som kan måles. Følgelig fører nærvær av mTOR-kinaseaktivitet til et

analysesignal. I nærvær av en mTOR-kinasehemmer reduseres signalstyrken. mTOR-enzymhemming for en gitt testforbindelse ble uttrykt som en IC₅₀-verdi.

Cellulær - fosfor-Ser473-Akt-analyse

[0129] Denne analysen bestemmer testforbindelsenes evne til å hemme fosforylering av serin-473 i Akt som bedømt ved hjelp av Acumen Explorer technology (Acumen Bioscience Limited), en plateleser som kan anvendes til å raskt kvantifisere trekk av bilder generert ved laserskanning.

[0130] En MDA-MB-468-human brystadenokarsinomcellelinje (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, katalog nr. HTB-132) ble rutinemessig opprettholdt ved 37 °C med 5 % CO₂ inntil en konfluens på 70-90 % i DMEM inneholdende 10 % varmeinaktivert FCS og 1 % L-glutamin.

[0131] For analysen ble cellene løsnet fra dyrkningskolben ved hjelp av 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; katalog nr. AT104) ved hjelp av standard vevskulturmetoder og resuspendert i mediet for å gi 3,75 x 10⁴ celler per ml. Alikvoter (40 µl) av celler ble utsådd i hver brønn av en svart 384-brønns plate (Greiner, katalog nr. 781091) for å gi en tetthet på ~15 000 celler per brønn. Cellene ble inkubert over natten ved 37 °C med 5 % CO₂ for å la de feste seg.

[0132] På dag 2 ble cellene behandlet med testforbindelser og inkubert i 2 timer ved 37 °C med 5 % CO₂. Testforbindelsene ble fremstilt som 10 mM forrøds-løsninger i DMSO. Forbindelsesdoseringen utføres ved hjelp av det akustiske doseringssystemet (Labcyte Echo® Liquid Handling Systems (Labcyte Inc. 1190 Borregas Avenue, Sunnyvale, California 94089 USA). Som en minimum responskontroll inneholdt hver plate brønner som har en endelig konsentrasjon på 100 µM LY294002 (Calbiochem, Beeston, UK, katalog nr. 440202). Som en maksimum responskontroll inneholdt brønnene 1 % DMSO i stedet for testforbindelsen. Etter inkubering ble innholdet av platene fiksert ved behandling med en 1,6 % vandig formaldehydløsning (Sigma, Poole, Dorset, UK, katalog nr. F1635) ved romtemperatur i 1 time.

[0133] Alle de påfølgende aspirasjons- og vasketrinnene ble utført ved hjelp av en Tecan-fjærskive (aspirasjonshastighet 10 mm/sek). Fikseringsløsningen ble fjernet og innholdet i platene ble vasket med fosfatbufret saltløsning (PBS, 80 µl; Gibco, katalog nr. 10010015). Innholdet i platene ble behandlet i 10 minutter ved romtemperatur med en alikvot (20 µl) av en cellepermeabiliseringsbuffer som bestod av en blanding av PBS og 0,5 % Tween-20. 'Permeabiliserings'-bufferen ble fjernet og ikke-spesifikke bindingssteder ble blokkert ved behandling i 1 time ved romtemperatur på en alikvot (20 µl) av en blokkerende buffer bestående av 5 % tørket skummet melk ['Marvel' (registrert varemerke); Premier Beverages, Stafford, GB] i en blanding av PBS og 0,05 % Tween-20. 'Blokkerings'-bufferen ble fjernet og cellene ble inkubert i 1 time ved romtemperatur med kanin-anti-fosfo-Akt (Ser473) antistoffløsning (20 µl per

brønn, Cell Signalling, Hitchin, Herts, U.K., katalog nr. 9277) som hadde blitt fortynnet 1:500 i 'blokkerings'-buffer. Cellene ble vasket tre ganger i en blanding av PBS og 0,05 % Tween-20. Deretter ble cellene inkubert i 1 time ved romtemperatur med Alexafluor488-merket geiteantikanin-IgG (20 µl per brønn; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, UK, katalog nr. A11008) som hadde blitt fortynnet 1:500 i 'blokkerings'-buffer. Cellene ble vasket 3 ganger i en blanding av PBS og 0,05 % Tween-20. En alikvot av PBS (50 µl) ble tilsatt til hver brønn og platene ble forseglet med sorte plateforseglere og fluorescenssignalet ble detektert og analysert.

[0134] Fluorescensdoserresponsdata oppnådd med hver forbindelse ble analysert, og graden av hemming av serin 473 i Akt ble uttrykt som en IC_{50} -verdi.

[0135] Forbindelsene som viser redusert aktivitet mot mTOR kan forbedre off-rate-effekter.

[0136] Selv om de farmakologiske egenskapene av forbindelsen av formel (I) varierer med strukturell endring som forventet, generelt, er det antatt at aktiviteten av forbindelser av formel (I) kan demonstreres ved de følgende konsentrasjonene eller dosene i én eller flere av de ovenfor angitte testene (a) til (d):

Test a): IC_{50} versus ATR-kinase ved mindre enn 10 µM, særlig 0,001 - 1 µM for mange forbindelser.

[0137] De følgende eksemplene ble testet i enzymanalysetest (a):

Eksempel	ATR-gjennomsnittlig IC_{50} µM	ATR antall individuelle tester
1,01	0,03403	3
2,02	0,003747	3
2,03	0,005607	4

[0138] De følgende eksemplene ble testet i celleanalysetest (b):

Eksempel	ATR-gjennomsnittlig IC_{50} µM	ATR antall individuelle tester
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

Eksempel	ATR-gjennomsnittlig IC50 μM	ATR antall individuelle tester
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

De følgende eksemplene ble testet i den cellulære SRB-analysetesten (c)

Celle	Behandling	Antall individuelle tester	IC50 μg/ml	S.D.	PF50
HT29	Karboplatin	2	11,798	1,220	
HT29	Karboplatin + 0,3 μ M Eksempel 2.03	2	0,63	0,064	18,721

Celle	Behandling	Antall individuelle tester	IC50 $\mu\text{g/ml}$	S.D.	PF50
HT29	Karboplatin + 0,3 μM Eksempel 2.03	2	2,009	0,274	5,887
HT29	Karboplatin + 0,03 μM Eksempel 2.03	2	5,740	0,075	2,057
HT29	Karboplatin	2	12,519	1,224	
HT29	Karboplatin + 0,3 μM Eksempel 2.02	2	2,991	0,507	4,211
HT29	Karboplatin + 0,1 μM eksempel 2.02	2	6,372	0,073	1,966
HT29	Karboplatin + 0,03 μM eksempel 2.02	2	9,395	0,680	1,331
Merk: gjennomsnitt er aritmetiske midler.					

[0139] Forbindelsene kan videre velges på grunnlag av ytterligere biologiske eller fysikalske egenskaper som kan måles ved metoder kjent innen teknikken, og som kan anvendes i vurderingen eller valget av forbindelser for terapeutisk eller profylaktisk anvendelse.

[0140] Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er fordelaktige ved at de har farmakologisk aktivitet. Nærmere bestemt modulerer forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen ATR-kinase. De hemmende egenskapene til forbindelsene av formel (I) kan påvises ved anvendelse av testprosedyrene som angitt i dette dokumentet og i den eksperimentelle delen. Følgelig kan forbindelsene av formel (I) anvendes i behandlingen (terapeutisk eller profylaktisk) av tilstander/sykdommer i mennesker og ikke-humane dyr som medieres ved ATR-kinase.

[0141] Oppfinnelsen tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i assosiasjon med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

[0142] Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan være i en form egnet for oral anvendelse (for eksempel som tabletter, pastiller, harde eller myke kapsler, vandige eller oljeaktige suspensjoner, emulsjoner, dispergerbare pulvere eller korn, siruper eller eliksirer), for topisk anvendelse (for eksempel som kremer, salver, geler eller vandige eller oljeaktige løsninger eller suspensjoner), for administrering ved inhalering (for eksempel som et finfordelt pulver eller en flytende aerosol), for administrering ved

innblåsing (for eksempel som et finfordelt pulver) eller for parenteral administrering (for eksempel som en steril vandig eller oljeaktig løsning for intravenøs, subkutan, intraperitoneal eller intramuskulær dosering eller som en stikkpille for rektal dosering).

[0143] Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan oppnås ved konvensjonelle

5 prosedyrer ved hjelp av konvensjonelle farmasøytiske eksipienter, godt kjent innen teknikken. Dermed kan sammensetningene som er ment for oral anvendelse inneholde for eksempel ett eller flere fargestoffer, søtningsstoffer, smaksstoffer og/eller konserveringsmidler.

[0144] Mengden aktiv bestanddel som kombineres med én eller flere eksipienter for å

10 produsere en enkelt doseringsform vil variere avhengig av den behandlede verten og den bestemte administreringsveien. For eksempel vil en formulering ment for oral administrering til mennesker generelt inneholde for eksempel fra 1 mg til 1 g aktivt middel (mer hensiktsmessig fra 1 til 250 mg, for eksempel fra 1 til 100 mg) blandet med en hensiktsmessig og praktisk mengde av hjelpestoffer som kan variere fra

15 omtrent 5 til omtrent 98 vektprosent av den totale sammensetningen.

[0145] Størrelsen på dosen for terapeutiske eller profylaktiske formål av en forbindelse av formel I vil naturlig variere i henhold til naturen og alvorlighetsgraden av sykdomstilstanden, alder og kjønn til dyret eller pasienten og administreringsveien, ifølge velkjente prinsipper for medisin.

20 **[0146]** Ved hjelp av en forbindelse av formel (I) for terapeutiske eller profylaktiske formål vil den generelt administreres slik at en daglig dose i området, for eksempel 1 mg/kg til 100 mg/kg kroppsvekt mottas, gitt om nødvendig, i oppdelte doser. Generelt vil lavere doser administreres når en parenteral vei er benyttet. Dermed vil for eksempel, for intravenøs administrering, en dose i området, for eksempel 1 mg/kg til

25 25 mg/kg kroppsvekt anvendes. Tilsvarende, for administrering ved inhalering, vil en dose i området, for eksempel 1 mg/kg til 25 mg/kg kroppsvekt anvendes. Vanligvis vil enhetsdoseringsformer inneholde omtrent 10 mg til 0,5 g av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

[0147] Som nevnt i dette dokumentet er det kjent at ATR-kinase har roller i

30 tumorigenese samt en rekke andre sykdommer. Vi har funnet at forbindelsene av formel (I) har potent anti-tumoraktivitet som det antas oppnås ved hjelp av hemming av ATR-kinase.

[0148] Følgelig er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse av verdi som anti-tumormidler. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er særlig av verdi som

35 anti-proliferative, apoptose- og/eller anti-invasive midler ved omslutning og/eller behandling av fast og/eller flytende tumorsykdom. Særlig forventes forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse å være nyttige i forebygging eller behandling av de tumorene som er sensitive for hemming av ATR. Videre forventes forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse å være nyttige i forebygging eller behandling av de tumorene

som medieres alene eller delvis av ATR. Forbindelsene kan dermed anvendes til å frembringe en ATR-enzymhemmende effekt i et varmblodig dyr med behov for slik behandling.

[0149] Som angitt i dette dokumentet bør hemmere av ATR-kinase være av terapeutisk verdi for behandling av proliferativ sykdom, slik som kreft, og i særdeleshet faste tumorer, slik som karsinomer og sarkomer og leukemier og lymfoide ondartetheter og særlig for behandling av f.eks. kreft i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og bronkioalveolær kreft) og prostata, og for kreft i gallegangen, bein, blære, hode og nakke, nyre, gastrointestinalt vev, spiserør, eggstokk, bukspyttkjertel, hud, testikler, skjoldbruskkjertelen, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemi [inklusive kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), akutt lymfocytisk leukemi (ALL) og kronisk myelogen leukemi (CML)], multippelt myelom og lymfomer.

[0150] Anti-kreft-effekter som følger er nyttige ved behandling av kreft hos en pasient inkluderer, men er ikke begrenset til, anti-tumor-effekter, en responsrate, tiden for sykdomsprogresjon og overlevelseshraten. Anti-tumor-effekter av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer, men er ikke begrenset til, hemming av tumorvekst, tumorvekstforsinkelse, regresjon av tumor, krymping av tumor, økt tid til gjenvekst av tumor ved opphør av behandling, forsinkelse av sykdomsprogresjon. Anti-krefteffekter inkluderer profylaktisk behandling så vel som behandling av eksisterende sykdom.

[0151] En ATR-kinasehemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, kan også være nyttig for behandling av pasienter med kreft, inkludert, men ikke begrenset til, hematologiske ondartede sykdommer, slik som leukemi, multippelt myelom, lymfomer, slik som Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfomer (inkludert mantelcellelymfom) og myelodysplastiske syndromer, og også faste tumorer og deres metastaser, slik som brystkreft, lungekreft (ikke-småcellet lungekreft (NSCL), småcellet lungekreft (SCLC), plateepitelkarsinom), livmorkreft, tumorer i sentralnervesystemet, slik som gliomer, dysembryoplastisk nevroepitel tumor, glioblastoma multiforme, blandede gliomer, medulloblastom, retinoblastom, nevroblastom, germinoma og teratom, kreft i mage-tarmkanalen som magekreft, spiserørskreft, hepatocellulær (lever) karsinom, kolangiokarsinom, tykktarm- og rektumkarsinomer, kreft i tynntarmen, bukspyttkjertelkrefter, kreft i huden, slik som melanomer (særlig metastatisk melanom), tyroid kreft, kreft i hode og nakke og kreft i spyttkjertlene, prostata, testikkel, eggstokk, livmorhals, livmor, vulva, blære, nyre (inkludert nyrecellekreft, klarcellet og nyreonkocytom), plateepitelkarsinomer, sarkomer, slik som osteosarkom, kondrosarkom, leiomyosarkom, bløtvevssarkom, Ewings sarkom, gastrointestinal stromal tumor (GIST), Kaposi sarkom og pediatriske kreftformer, slik som rabdomyosarkomer og nevroblastomer.

[0152] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, som omfatter administrering eller anvendelse av en ATR-kinasehemmer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, er forventet å være spesielt nyttig for behandling av pasienter med lungekreft, prostatakreft, melanom, eggstokkreft, brystkreft, livmorkreft, nyrekreft, magekreft, sarkomer, hode- og nakkekreft, tumorer i sentralnervesystemet og deres metastaser, og også for behandling av pasienter med akutt myeloid leukemi.

[0153] I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse som et medikament i et varmblodig dyr, som f.eks. mennesket.

[0154] I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i produksjon av en anti-proliferativ effekt hos et varmblodig dyr, så som et menneske.

[0155] I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i produksjon av en apoptotisk effekt i et varmblodig dyr, så som mennesket.

[0156] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i et varmblodig dyr så som et menneske som et anti-invasivt middel i omslutting og/eller behandling av proliferativ sykdom, så som kreft.

[0157] I henhold til et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstillingen av et medikament for anvendelse i produksjon av en anti-proliferativ effekt hos et varmblodig dyr, så som mennesket.

[0158] I henhold til et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstillingen av et medikament for anvendelse i produksjon av en apoptotisk effekt i et varmblodig dyr, så som mennesket.

[0159] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet, i fremstillingen av et medikament for anvendelse i et varmblodig dyr, så som et menneske som et anti-invasivt middel i omslutting og/eller behandling av proliferativ sykdom, så som kreft.

[0160] I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av

denne, som definert i dette dokumentet i fremstillingen av et medikament for anvendelse ved forebygging eller behandling av proliferativ sykdom, som f.eks. kreft i et varmblodig dyr, så som mennesket.

5 **[0161]** I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i forebygging eller behandling av tumorene som er sensitive for hemming av ATR-kinase.

10 **[0162]** I henhold til et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstillingen av et medikament for anvendelse ved forebygging eller behandling av disse tumorene som er sensitive for hemming av ATR-kinase.

15 **[0163]** I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i å gi en ATR-kinasehemmende effekt.

[0164] I henhold til et ytterligere trekk ved dette aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet, i fremstillingen av et medikament for anvendelse i å gi en ATR-kinasehemmende effekt.

20 **[0165]** I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i behandlingen av kreft, inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, immunsykdommer eller kardiovaskulære sykdommer.

25 **[0166]** I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse ved behandling av faste tumorer, som for eksempel karsinomer og sarkomer og leukemiene og de lymfoide ondartethetene.

30 **[0167]** I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i behandling av kreft i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og bronkioalveolær kreft) og prostata.

35 **[0168]** I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i behandling av kreft i gallekanalen, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, magevev, spiserør, eggstokk, bukspyttkjertel, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier (inkludert ALL, CLL og CML), multippelt myelom og lymfomer.

[0169] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en

forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i behandling av kreft i gallekanalen, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, magevev, spiserør, eggstokk, livmorslimhinnen, bukspyttkjertel, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier

5 (inkludert ALL, CLL og CML), multippelt myelom og lymfomer.

[0170] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet for anvendelse i behandlingen av lungekreft, prostatakraft, melanom, eggstokkreft, brystkreft, endometriekreft, nyrekraft, magekraft, sarkomer, hode- og

10 nakkekraft, tumorer i sentralnervesystemet og deres metastaser, og også for behandling av akutt myelogen leukemi.

[0171] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstillingen av et medikament for anvendelse i

15 behandling av kreft, inflammatoriske sykdommer, obstruktive luftveissykdommer, immunsykdommer eller kardiovaskulære sykdommer.

[0172] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling av

20 faste tumorer, som for eksempel karsinomer og sarkomer og leukemiene og de lymfoide ondartethetene.

[0173] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstillingen av et medikament for anvendelse i

25 behandling av kreft i bryst, kolorektum, lunge (inkludert småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og bronkioalveolær kreft) og prostata.

[0174] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstillingen av et medikament for anvendelse i behandling av

30 kreft i gallekanalen, ben, blære, hode og nakke, nyre, lever, magevev, spiserør, eggstokk, bukspyttkjertel, hud, testikler, skjoldbruskkjertel, livmor, livmorhals og vulva, og av leukemier (inkludert ALL, CLL og CML), multippelt myelom og lymfomer.

[0175] I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en

35 forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, som definert i dette dokumentet i fremstilling av et medikament for anvendelse i behandlingen av lungekreft, prostatakraft, melanom, eggstokkreft, brystkreft, endometriekreft, nyrekraft, magekraft, sarkomer, hode- og nakkekraft, tumorer i sentralnervesystemet og deres metastaser, og også for behandling av akutt myeloid leukemi.

[0176] Som angitt i dette dokumentet kan *in vivo*-effektene av en forbindelse av formel (I) utøves delvis av én eller flere metabolitter som dannes i menneskekroppen eller dyrekroppen etter administrering av en forbindelse av formel (I).

[0177] Oppfinnelsen vedrører videre kombinasjonsterapier, der en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, eller en farmasøytisk sammensetning eller formulering omfattende en forbindelse av formel (I) administreres samtidig eller sekvensielt eller som et kombinert preparat med en annen behandling for anvendelse i kontroll av onkologiske sykdommer.

[0178] Særlig kan behandlingen definert i dette dokumentet påføres som en enkeltbehandling eller kan involvere, i tillegg til forbindelsene ifølge oppfinnelsen, konvensjonell kirurgi eller strålebehandling eller kjemoterapi. Følgelig kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen også anvendes i kombinasjon med eksisterende terapeutiske midler for behandling av kreft.

[0179] Egnede midler som skal anvendes i kombinasjon inkluderer:-

- (i) antiproliferative/antineoplastiske legemidler og kombinasjoner av disse, som anvendt i medisinsk onkologi, som f.eks. alkyleringsmidler (for eksempel cis-platin, karboplatin, syklofosfamid, nitrogensenep, melfalan, klorambucil, busulfan og nitrosoureaforbindelser); antimetaboliter (for eksempel antifolater som for eksempel fluorpyrimidiner som 5-fluoruracil og tegafur, raltitrexed, metotreksat, cytosinarabinosid, hydroksyurea og gemcitabin); antitumor-antibiotika (for eksempel antrasykliner som adriamycin, bleomycin, doksorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin og mitramycin); antimitotiske midler (for eksempel vinkaalkaloider som vinkristin, vinblastin, vindesin og vinorelbin og taksoider som paklitaksel og taksotere); og topoisomerasehemmere (for eksempel epipodofyllotoksiner som etoposid og teniposid, amsakrin, topotekan og kamptoteciner);
- (ii) cytostatika som antiøstrogener (for eksempel tamoksifen, toremifen raloksifen, droloksifen og jodxyfen), østrogenreseptornedregulatorer (for eksempel fulvestrant), antiandrogener (for eksempel bicalutamid, flutamid, nilutamid og cyproteronacetat), LHRH-antagonister eller LHRH-agonister (for eksempel goserelin, leuprorelin og buserelin), progestogener (for eksempel megestrolacetat), aromatasehemmere (for eksempel som anastrozol, letrozol, vorazol og eksemestan) og hemmere av 5 α -reduktase som finasterid;
- (iii) anti-invasjonsmidler (for eksempel c-Src-kinasefamiliehemmere som 4-(6-klor-2,3-metylendioksyanilino)-7-[2-(4-metylpiiperazin-1-yl)etoksy]-5-tetrahydropyran-4-yloksykinazolin (AZD0530; internasjonal patentsøknad WO 01/94341) og *N*-(2-klor-6-metylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroksyetyl)piiperazin-1-yl]-2-metylpyrimidin-4-ylamino}tiazol-5-karboksamid (dasatinib, BMS-354825; J.

Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) og metalloproteinasehemmere som marimastat og hemmere av urokinaseplasminogenaktivatorreseptorfunksjon); (iv) hemmere av vekstfaktorfunksjon: slike hemmere inkluderer for eksempel vekstfaktorantistoffer og vekstfaktorreseptorantistoffer (for eksempel anti-erbB2-antistoffet trastuzumab [Herceptin™] og anti-erbB1-antistoffet cetuximab [C225]); slike hemmere inkluderer også for eksempel tyrosinkinasehemmere, for eksempel hemmere av den epidermale vekstfaktorfamilien (for eksempel EGFR-familietyrosinkinasehemmere som for eksempel *N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) og 6-akrylamido-*N*-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (CI 1033) og erbB2-tyrosinkinasehemmere som f.eks. lapatinib), hemmere av hepatocyttevekstfaktorfamilien, hemmere av den blodplateavledede vekstfaktorfamilien som imatinib, hemmere av serin/treoninkinaser (for eksempel Ras/Raf-signaleringshemmere, slik som farnesyltransferasehemmere, for eksempel sorafenib (BAY 43-9006)) og hemmere av celledatering gjennom MEK- og/eller Akt-kinaser;

(v) antiangiogene midler som f.eks. de som hemmer virkningene av vaskulær endotel vekstfaktor, [for eksempel det anti-vaskulære endotelcellevekstfaktorantistoffet bevacizumab (Avastin™) og VEGF-reseptortyrosinkinasehemmere, som for eksempel 4-(4-brom-2-fluoranilino)-6-metoksy-7-(1-metylpiiperidin-4-ylmetoksy)kinazolin (ZD6474; eksempel 2 i WO 01/32651), 4-(4-fluor-2-metyllindol-5-ylmetoksy)-6-metoksy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoksy)kinazolin (AZD2171; eksempel 240 i WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) og SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), og forbindelser som fungerer med andre mekanismer (for eksempel linomid, hemmere av integrin $\alpha\beta3$ -funksjon og angiostatin)];

(vi) vaskularskadende midler, som for eksempel Combretastatin A4 og forbindelser offentliggjort i de internasjonale patentsøknadene WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 og WO 02/08213; (vii) antisensebehandlinger, for eksempel de som er rettet mot målene listet opp ovenfor, så som ISIS 2503, et anti-ras-antisensemiddel;

(viii) genbehandlingstilnærminger, inkludert tilnærminger mot å erstatte avvikende gener, som for eksempel avvikende p53 eller avvikende BRCA1 eller BRCA2, GDEPT (genrettede enzympromedikamentbehandling)-tilnærminger som for eksempel de som anvender cytosindeaminase, tymidinkinase eller et bakterielt nitroreduktaseenzym og tilnærminger for å øke pasientens toleranse for kjemoterapi eller radioterapi, som f.eks. flermedikamentresistensgenbehandling; og

(ix) immunbehandlingstilnærminger, inkludert *ex-vivo*- og *in-vivo*-tilnærminger for å øke immunogenisiteten til pasienttumorer, som for eksempel transfeksjon med cytokiner, som for eksempel interleukin 2, interleukin 4 eller granulocytmakrofagkolonistimulerende faktor, tilnærminger for å redusere T-celleenergi, tilnærminger som anvender transfekterte immunceller, som for eksempel cytokin-transfekte dendritiske celler, tilnærminger som anvender cytokin-transfekte tumorcellelinjer og tilnærminger som anvender anti-idiotypiske antistoffer.

[0180] I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, i fremstillingen av et medikament for anvendelse som et supplement i kreftbehandling eller for potensiering av tumorceller for behandling med ioniserende stråling eller kjemoterapeutiske midler.

[0181] I henhold til et annet aspekt ved oppfinnelsen er det tilveiebrakt en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, i kombinasjon med ioniserende stråling eller kjemoterapeutiske midler for anvendelse ved behandling av kreft.

[0182] Oppfinnelsen vil nå bli ytterligere beskrevet under henvisning til de følgende illustrerende eksemplene.

[0183] Med mindre annet er angitt var utgangsmaterialene kommersielt tilgjengelige. Alle løsningsmidler og kommersielle reagenser var av laboratorieklasser og ble anvendt som mottatt.

Generelt eksperimentelt

[0184] Oppfinnelsen vil nå illustreres i de følgende eksemplene, der generelt:

(i) operasjonene ble utført ved romtemperatur (RT), dvs. i området 17 til 25 °C og under en atmosfære av en inert gass, slik som N₂ eller Ar med mindre annet er angitt;

(ii) generelt ble reaksjonsforløpet fulgt ved tynnsjikt-kromatografi (TLC) og/eller analytisk høytrykksvæskerkromatografi (HPLC), som vanligvis ble koplet til et massespektrometer (LCMS). Reaksjonstidene som er gitt er ikke nødvendigvis de laveste oppnåelige;

(iii) når det er nødvendig ble organiske løsninger tørket over vannfri MgSO₄ eller Na₂SO₄, opparbeidingsprosedyrene ble utført ved anvendelse av tradisjonelle

fase-separerende metoder eller ved hjelp av SCX, som beskrevet i (xiii), fordampinger ble utført enten ved rotasjonsfordampning *under vakuum* eller i en Genevac HT-4/EZ-2 eller Biotage V 10;

(iv) utbytter, der de er til stede, er ikke nødvendigvis det maksimalt oppnåelige, og når det er nødvendig ble reaksjonene gjentatt hvis en større mengde av reaksjonsproduktet

var nødvendig;

(v) generelt ble strukturene av sluttproduktene av formel (I) bekreftet ved kjerne-
magnetisk resonans (NMR) og/eller massespektralmetoder; elektrospraymassespektral-
data ble oppnådd ved anvendelse av et Waters ZMD eller Waters ZQ LC/masse-
spektrometer som skaffer både positive og negative ionedata, og vanligvis er bare ioner
relatert til moderstrukturen rapportert; Proton-NMR-kjemiske skiftverdier ble målt på
deltaskalaen ved hjelp av enten et Bruker DPX300-spektrometer som opererer ved en
feltstyrke på 300 MHz, et Bruker DRX400 som opererer ved 400 MHz, et Bruker
DRX500 som opererer ved 500 MHz eller et Bruker AV700 som opererer ved 700
MHz. Med mindre annet er angitt ble NMR-spektrene oppnådd ved 400 MHz i *d*⁶-
dimetylsulfoksid. De følgende forkortelsene ble anvendt: s, singlet; d, dublett; t,
triplett; q, kvartett; m, multiplt; br, bred; qn, kvintett;

(vi) med mindre annet er angitt ble ikke forbindelsene som inneholder et asymmetrisk
karbon- og/eller svovelatom løst;

(vii) mellomproduktene ble ikke nødvendigvis fullstendig rensset, men deres struktur og
renhet ble vurdert med TLC, analytisk HPLC, og/eller NMR-analyse og/eller
massespektrometri;

(viii), med mindre annet er angitt ble flashkolonnekromatografi (FCC) utført på Merck
Kieselgel silika (Art. 9385) eller på omvendt fase silika (Fluka silikagel 90 C18) eller
på Silicycle-patroner (40-63 µm silika, 4-330 g vekt) eller på Grace-oppløsnings-
patroner (4 - 120 g) eller på RediSep Rf 1.5 flashkolonner eller på RediSep Rf høy
ytelse Gold Flash-kolonner (150-415 g vekt) eller på RediSep Rf Gold C18
reversfasekolonner (20 - 40 µm silika) enten manuelt eller automatisk ved hjelp av et
Isco Combi Flash Companion-system eller lignende system;

(ix) Preparativ reversfase HPLC (RP HPLC) ble utført på C18 reversfasesilika, for
eksempel på en Waters 'Xterra' eller 'XBridge' preparativ reversfasekolonne (5 µm
silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde) eller på en Phenomenex "Gemini" eller
'AXIA'-preparativ reversfasekolonne (5 µm silika, 110A, 21,1 mm diameter, 100 mm
lengde) ved hjelp av synkende polare blandinger som elueringsmiddel, for eksempel
[inneholdende 0,1 til 5 % maursyre eller 1-5 % vandig ammoniumhydroksid (d =
0,88)] som løsningsmiddel A og acetonitril som løsningsmiddel B eller MeOH:MeCN
3:1; en typisk prosedyre vil være som følger: en løsningsmiddelgradient i løpet av
9,5 minutter, ved 25 ml per minutt, fra en 85:15 (eller alternativt forhold som
hensiktsmessig) blanding av henholdsvis løsningsmidlene A og B til en 5:95-blanding
av løsningsmidlene A og B;

(x) de følgende analytiske HPLC-metodene ble anvendt; det ble generelt anvendt
reversfasesilika med en strømningshastighet på omtrent 1 ml/min og deteksjon var ved
elektrospraymassespektrometri og ved UV-absorbans ved en bølgelengde på 254 nm.
Analytisk HPLC ble utført på C18-reversfasesilika, på en Phenomenex "Gemini"

preparativ reversfasekolonne (5 µm silika, 110 Å, 2 mm diameter, 50 mm lengde) ved hjelp av synkende polare blandinger som elueringsmiddel, for eksempel synkende polare blandinger av vann (inneholdende 0,1 % maursyre eller 0,1 % ammoniakk) som løsningsmiddel A og acetonitril som løsningsmiddel B eller MeOH: MeCN 3:1. En typisk analytisk HPLC-metode vil være som følger: en løsningsmiddelgradient i løpet av 4 minutter, ved omtrent 1 ml per minutt, fra en 95:5-blanding av henholdsvis løsningsmidlene A og B, i henhold til en 5:95-blanding av løsningsmidlene A og B;

(xi) der visse forbindelser ble oppnådd som et syreaddisjonssalt, for eksempel et monohydrokloridsalt eller et di-hydrokloridsalt, ble støkiometrien av saltet basert på antallet og arten av de basiske gruppene i forbindelsen, den nøyaktige støkiometrien av saltet ble generelt ikke bestemt, for eksempel ved hjelp av elementæranalysedata;

(xii) der reaksjonene gjelder anvendelse av en mikrobølgeovn, ble én av de følgende mikroreaktorene anvendt: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator eller CEM Explorer;

(xiii) forbindelsene ble rensed ved sterk kationbytterkromatografi ved anvendelse av Isolute SPE flash SCX-2- eller SCX-3-kolonner (International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, UK);

(xiv) de følgende preparative kirale HPLC-metodene ble anvendt; det ble generelt anvendt en strømningshastighet på mellom 10-350 ml/min og deteksjon var ved UV-absorbans ved en typisk bølgelengde på 254 nm. En prøvekonsentrasjon på omtrent 1-100 mg/ml ble anvendt i en egnet løsningsmiddelblanding slik som MeOH, EtOH eller IPA eventuelt blandet med isoheksan eller heptan med et injeksjonsvolum på mellom 0,5 til 100 µl og driftstid på mellom 10 til 150 minutter og en typisk ovnstemperatur på 25-35 °C;

(xv) de følgende analytiske kirale HPLC-metodene ble anvendt; det ble generelt anvendt en strømningshastighet på 1 ml/min og deteksjon var ved UV-absorbans ved en typisk bølgelengde på 254 nm. En prøvekonsentrasjon på omtrent 1 mg/ml ble anvendt i en egnet løsningsmiddelblanding slik som EtOH med et injeksjonsvolum på rundt 10 µl og kjøretid på mellom 10-60 minutter og en typisk ovnstemperatur på 25-35 °C;

(xiv) de følgende preparative kirale SFC-metodene (superkritisk væskekromatografi) ble anvendt; det ble generelt anvendt en strømningshastighet på omtrent 70 ml/min og deteksjon var ved UV-absorbans ved en typisk bølgelengde på 254 nm. En prøvekonsentrasjon på omtrent 100 mg/ml ble anvendt i et egnet løsningsmiddel, slik som MeOH med et injeksjonsvolum på rundt 0,5 ml og kjøretid på mellom 10-150 minutter og en typisk ovnstemperatur på 25-35 °C;

(xvii) generelle eksempler ble navngitt ved hjelp av ACD-navn Ver 10.06 og mellomproduktforbindelsene ble navngitt ved hjelp av "Struktur til Navn"-delen av

ChemDraw Ultra 11.0.2 av CambridgeSoft;

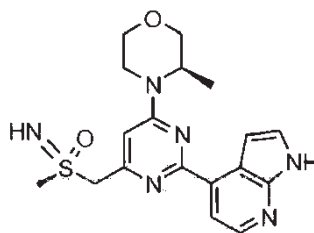
(xviii) i tillegg til de ovennevnte forkortelsene ble de følgende forkortelsene anvendt:

DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid	DMA	<i>N,N</i> -dimetylacetamid
DCM	diklormetan	THF	tetrahydrofuran
kons.	konsentrert	<i>m/z</i>	massespektrometritopp(er)
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid	NMP	1-metylpyrrolidin-2-on
EtOAc	etylacetat	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DME	1,2-dimetoksyetan	MeOH	metanol
MeCN	acetonitril	TBAB	tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
Et2O	dietyleter	DBU	1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en
Ac2O	eddiksyreanhydrid	DMAP	4-dimetylaminopyridin
t	time(r)	EtOH	etanol
MTBE	metyl- <i>tert</i> -butyleter		

5 Eksempel 1.01

4-{4-[(3*R*)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[(*R*)-*S*-metylsulfonimidoyl)metyl]pyrimidin-2-yl}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

10 **[0185]**



(*R*)-3-metyl-4-(6-((*R*)-*S*-metylsulfonimidoylmetyl)-2-(1-tosyl-1*H*-pyrrolo[2,3-
 15 *b*]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (98 mg, 0,18 mmol) ble oppløst i MeOH (10 ml) og DCM (10 ml) og oppvarmet til 50 °C. Natriumhydroksid, 2 M vandig løsning (0,159 ml, 0,32 mmol) ble deretter tilsatt og oppvarmingen fortsatte i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet, og resten ble oppløst i DME:vann:MeCN 2:1:1 (4 ml) og deretter rensset ved preparativ HPLC ved å anvende synkende polare
 20 blandinger av vann (inneholdende 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler.

Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet, og resten ble trituret med Et₂O (1 ml) for å gi tittelforbindelsen (34,6 mg, 49 %); ¹H NMR (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, q), 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.

[0186] (R)-3-metyl-4-(6-((R)-S-metylsulfonimidoylmetyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

a) (R)-3-metylmorfolin (7,18 g, 71,01 mmol) og trietylamin (12,87 ml, 92,31 mmol) ble tilsatt til metyl-2,4-diklorpyrimidin-6-karboksylat (14,70 g, 71,01 mmol) i DCM (100 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 170 °C i 18 timer. Vann (100 ml) ble tilsatt, lagene ble separert og ekstrahert med DCM (3 x 75 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO₄, konsentrert under vakuum og resten trituret med Et₂O for å gi (R)-metyl-2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-karboksylat (14,77 g, 77 %); ¹H NMR (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, br s), 4,37 (1H, br s), 7,15 (1H, s); m/z: (ESI⁺) MH⁺, 272,43. Væskene ble konsentrert på silika og rensset ved kromatografi på silika under eluering med en gradient av 20 til 40 % EtOAc i isoheksan. Fraksjonene som inneholdt produktet ble kombinert og fordampet for å gi (R)-metyl 2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-karboksylat (1,659 g, 9 %); ¹H NMR (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, br s), 4,36 (1H, br s), 7,15 (1H, s); m/z: (ESI⁺) MH⁺, 272,43.

b) Litiumborhydrid, 2M i THF (18 ml, 36,00 mmol) ble dråpevis tilsatt til (R)-metyl-2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-karboksylat (16,28 g, 59,92 mmol) i THF (200 ml) ved 0 °C over en periode på 20 minutter under nitrogen. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og deretter tillatt oppvarming til RT og omrørt i ytterligere 18 timer. Vann (200 ml) ble tilsatt og THF-en ble fordampet. Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2 x 100 ml) og de organiske fasene kombinert, tørket over MgSO₄ og deretter fordampet for å gi (R)- (2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metanol (14,54 g, 100 %) som ble anvendt i neste trinn uten rensing; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,32 (3H, d), 2,65 (1H, br s), 3,25 - 3,32 (1H, m), 3,51 - 3,57 (1H, m), 3,67 - 3,70 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98 - 4,09 (2H, m), 4,32 (1H, br s), 4,59 (2H, s), 6,44 (1H, s); m/z: (ESI⁺) MH⁺, 244,40.

c) Metansulfonylchlorid (4,62 ml, 59,67 mmol) ble dråpevis tilsatt til (R)-(2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metanol (14,54 g, 59,67 mmol) og trietylamin (8,32 ml, 59,67 mmol) i DCM (250 ml) ved 25 °C over en periode på 5 minutter. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 25 °C i 90 minutter.

Reaksjonsblandingen ble stanset med vann (100 ml) og ekstrahert med DCM (2 ml x 100). De organiske fasene ble kombinert, tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet for å gi (R)-(2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metylmetsulfonat (20,14 g, 105 %) som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,33 (3H, d), 3,13 (3H, s), 3,27 - 3,34 (1H, m), 3,51 - 3,57 (1H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,99 - 4,03 (2H, m), 4,34 (1H, br s), 5,09 (2H, d), 6,52 (1H, s); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 322,83. Dette trinnet kan alternativt utføres på følgende måte:

I en 3 l fast reaksjonsbeholder med et Huber 360 varmeapparat/kjøler festet, under en nitrogenatmosfære, ble trietylamin (0,120 l, 858,88 mmol) tilsatt på én gang til en omrørt løsning av (R)-(2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metanol (161 g, 660,68 mmol) i DCM (7,5 vol) (1,2 l) ved 20 °C (3 °C eksoterm sett). Blandingen ble avkjølt til 5 °C og deretter ble metansulfonylchlorid (0,062 l, 792,81 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter, og tillot ikke at den indre temperaturen overskred 15 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 15 °C i 2 timer og deretter holdt (ikke rørt) over natten ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære. Vann (1,6 l, 10 vol) ble tilsatt og det vandige laget ble separert og deretter ekstrahert med DCM (2 x 1,6 l, 2 x 10 vol). De organiske lagene ble kombinert, vasket med 50 % saltløsning/vann (1,6 l, 10 vol), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og deretter fordampet og dette ga en blanding av omtrent to tredjedeler av (R)-(2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metylmetsulfonat og en tredjedel av (R)-4-(2-klor-6-(klormetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (216 g) som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

d) Litiumjodid (17,57 g, 131,27 mmol) ble tilsatt til (R)-(2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metylmetsulfonat (19,2 g, 59,67 mmol) (19,2 g, 59,67 mmol) i dioksan (300 ml) og oppvarmet til 100 °C i 2 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble stanset med vann (200 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 200 ml). De organiske lagene ble kombinert og vasket med 2M natriumbisulfittoppløsning (400 ml), vann (400 ml), saltløsning (400 ml), tørket over MgSO₄ og deretter fordampet. Resten ble trituret med Et₂O for å gi (R)-4-(2-klor-6-(jodmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (13,89 g, 66 %); ¹H NMR (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, br s), 6,41 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ 354,31. Moderlutene ble konsentrert ned og trituret med Et_2O for å gi en ytterligere avling av (R)-4-(2-klor-6-(jodmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (2,46 g, 12 %); $^1H\ NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$) 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.

Dette trinnet kan alternativt utføres på følgende måte:

(R)-(2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metylmetsulfonat (80 g, 248,62 mmol) og litiumjodid (83 g, 621,54 mmol) ble løst i dioksan (300 ml) og deretter varmet ved 107 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble stanset med vann (250 ml), ekstrahert med $EtOAc$ (3 x 250 ml), det organiske laget ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og fordampet. Resten ble løst opp i DCM og Et_2O ble tilsatt, blandingen ble ført gjennom silika (4 tommer) og eluert med Et_2O . Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet, og resten ble deretter trituret med Et_2O for å gi et faststoff som ble oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi (R)-4-(2-klor-6-(jodmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (75 g, 86 %); m/z : (ESI+) MH^+ , 354,27.

e) (R)-4-(2-klor-6-(jodmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (17,0 g, 48,08 mmol) ble oppløst i DMF (150 ml), til dette ble det tilsatt natriummetantolat (3,37 g, 48,08 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved 25 °C. Reaksjonsblandingen ble stoppet med vann (50 ml) og deretter ekstrahert med Et_2O (3 x 50 ml). Det organiske laget ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og deretter fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silika, eluering med en gradient av 50 til 100 % $EtOAc$ i isoheksan. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (R)-4-(2-klor-6-(metyltiometyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (12,63 g, 96 %); m/z : (ES+) MH^+ , 274,35.

Alternativt kan (R)-4-(2-klor-6-(metyltiometyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin fremstilles som følger:

I et 3 l fast kar ble natriumtiometoksid (21 % i vann) (216 g, 646,69 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter til en omrørt løsning av en blanding av omtrent to tredjedeler av (R)-(2-klor-6-(3-metylmorfolino)pyrimidin-4-yl)metylmetsulfonat og en tredjedel av (R)-4-(2-klor-6-(klormetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (130,2 g, 431 mmol) og natriumjodid (1,762 ml, 43,11 mmol) i MeCN (1 l) ved RT (temperaturen falt fra 20 °C til 18 °C i løpet av tilsetningen og steg deretter de neste 5 minuttene til 30 °C).

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer og deretter fortynnet med $EtOAc$ (2

l), og vasket sekvensielt med vann (750 ml) og mettet saltløsning (1 l). Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og deretter fordampet og dette ga (R)-4-(2-klor-6-(metyltiometyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (108 g, 91 %);

¹H NMR (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, br s), 4,33 (1H, s), 6,77 (1H, s); m/z : (ES⁺) MH^+ , 274,36.

f) (R)-4-(2-klor-6-(metyltiometyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (12,63 g, 46,13 mmol) ble oppløst i DMF (100 ml), til dette ble det tilsatt mCPBA (7,96 g, 46,13 mmol) i en del og reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter ved 25 °C. En ytterligere andel mCPBA (0,180 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble stanset med mettet Na_2CO_3 -løsning (50 ml) og ekstrahert med DCM (3 x 50 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og deretter fordampet. Resten ble oppløst i DCM (80 ml) i en 150 ml konisk kolbe som var plassert i et begerglass inneholdende Et_2O (200 ml) og systemet dekket med laboratoriefilm og deretter hensatt i 3 dager. De oppnådde krystallene ble filtrert, knust og lydbehandlet med Et_2O . Krystalliseringsprosedyren ble gjentatt for å gi (R)-4-(2-klor-6-((R)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin som hvite nåler (3,87 g, 29 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Den gjenværende lutten fra den første dampdiffusjonen ble rensset ved flash-kromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (R)-4-(2-klor-6-((S)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin som en oransje gummi (5,70 g, 43 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Dette trinnet kan alternativt utføres på følgende måte:

Natriummeta-perjodat (64,7 g, 302,69 mmol) ble tilsatt i en del til (R)-4-(2-klor-6-(metyltiometyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (82,87 g, 302,69 mmol) i vann (500 ml), EtOAc (1000 ml) og MeOH (500 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 20 °C i 16 timer. Natriummetabisulfitt (50 g) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter delvis fordampet for å fjerne MeOH. Det organiske laget ble separert, tørket over MgSO_4 , filtrert og deretter fordampet. Det vandige laget ble vasket med DCM (3 x 500 ml). De organiske lagene ble kombinert,

tørket over MgSO_4 , filtrert og deretter fordampet. Restene ble kombinert og løst i DCM (400 ml) og rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet og resten ble oppløst i DCM (400 ml) og deretter delt inn i flasker på 450 ml. En aluminiumfoliehette ble plassert over toppen av hver flaske, og det ble laget et par hull i hver hette. Flaskene ble plassert i par i en stor skål som inneholdt Et_2O (1 000 ml), og deretter dekket og forseglet med en andre glasskål og etterlatt i 11 dager. De resulterende hvite nålene ble samlet ved filtrering og tørket under vakuum. Krystallene ble oppløst i DCM (200 ml) og plassert i en kolbe på 450 ml. En aluminiumfoliehette ble plassert over toppen av hver flaske, og det ble laget et par hull i hetten. Flasken ble plassert i en stor skål som inneholdt Et_2O (1 500 ml), og deretter dekket og forseglet med en andre glasskål og etterlatt i 6 dager. De resulterende krystallene ble samlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi (R)-4-(2-klor-6-((R)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (16,53 g, 19 %); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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). Kiral HPLC: (HP 1100 System 5, 20 μm Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:EtOH:TEA 50:50:0,1) R_f , 12,192 98,2 %.

Filtratet fra den første dampdiffusjonen ble konsentrert *under vakuum* for å gi en omtrentlig 5:2-blanding av (R)-4-(2-klor-6-((S)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin og (R)-4-(2-klor-6-((R)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (54,7 g, 62 %).

Dette trinnet kan alternativt utføres på følgende måte:

Natriummeta-perjodat (2,87 g, 13,44 mmol) ble tilsatt i en del til (R)-4-(2-klor-6-(metyltiometyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (3,68 g, 13,44 mmol) i vann (10,00 ml), EtOAc (20 ml) og MeOH (10,00 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 20 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (60 ml) og deretter filtrert. DCM-laget ble separert og det vandige laget vasket med DCM (3 x 40 ml). De organiske lagene ble kombinert, tørket over MgSO_4 , filtrert og deretter fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (R)-4-(2-klor-6-(metylsulfinylmetyl)-pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (2,72 g, 70 %); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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.

(3R)-4-(2-klor-6-(metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolinet (2,7 g, 9,32 mmol) ble renset ved preparativ kiral kromatografi på en Merck 100 mm 20 μ m Chiralpak AD-kolonne, isokratisk eluering med en 50:50:0,1 blanding av iso-heksan:EtOH:TEA som elueringsmiddel. Fraksjonene inneholdende produktet ble fordampet for å gi (R)-4-(2-klor-6-((S)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,38 g, 51 %) som den første eluerende forbindelsen; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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). Kiral HPLC: (HP1100 system 6, 20 μ m Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med iso-heksan:EtOH:TEA 50:50:0,1) R_f , 7,197 >99 % og (R)-4-(2-klor-6-((R)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,27 g, 47 %) som den andre eluerende forbindelsen; 1H NMR (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). Kiral HPLC: (HP1100-system 6, 20 μ m Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med iso-heksan:EtOH:TEA 50:50:0,1) R_f , 16,897 >99 %.

g) Jodbenzendiacetat (18,98 g, 58,94 mmol) ble tilsatt til (R)-4-(2-klor-6-((R)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (17,08 g, 58,94 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (13,33 g, 117,88 mmol), magnesiumoksid (9,50 g, 235,76 mmol) og rodium(II)-acetatdimer (0,651 g, 1,47 mmol) i DCM (589 ml) under luft. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 20 °C i 24 timer. Ytterligere 2,2,2-trifluoracetamid (13,33 g, 117,88 mmol), magnesiumoksid (9,50 g, 235,76 mmol), jodbenzendiacetat (18,98 g, 58,94 mmol) og rodium(II)-acetatdimer (0,651 g, 1,47 mmol) ble tilsatt og suspensjonen ble omrørt ved 20 °C i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter ble silikagel (100 g) tilsatt til filtratet og løsningsmidlet ble fjernet *under vakuum*. Den resulterende resten ble renset ved flashkromatografi på silika, eluert med en gradient av 20 til 50 % EtOAc i isoheksan. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido- λ 6-(R)-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (19,39 g, 82 %); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 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, br s), 4,28 (1H, s), 5,08 (2H, q), 6,96 (1H, s); m/z : (ESI+) MH^+ , 401,12 og 403,13.

h) Diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II) (8,10 mg, 0,01 mmol) ble tilsatt i en andel til N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido- λ 6-(R)-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (185 mg, 0,46 mmol),

2M vandig Na₂CO₃-løsning (0,277 ml, 0,55 mmol) og 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborlan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (193 mg, 0,48 mmol) i DME:vann 4:1 (5 ml) ved RT. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 90 °C i 1 time, filtrert og deretter rensset ved preparativ HPLC ved hjelp av synkende polare blandinger av vann (som inneholdt 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet for å gi (R)-3-metyl-4-(6-((R)-S-metylsulfonimidoylmetyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (102 mg, 41%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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, br s), 4,30 (1H, s), 4,64 (1H, dd), 4,84 (1H, dd), 6,49 (1H, d); *m/z*: (ESI+) MH⁺, 541,35.

[0187] 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo [2,3-b]pyridin, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

a) Til et 3 l fast kar ble det fylt 3-klorbenzoperoksoinsyre (324 g, 1444,67 mmol) porsjonsvis til 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (150 g, 1244,33 mmol) i DME (750 ml) og heptan (1500 ml) ved 20 °C over en periode på 1 time under nitrogen. Den resulterende oppslemmingen ble omrørt ved 20 °C i 18 timer. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med DME:heptan (1/2 5 vol) (750 ml) og tørket under vakuum ved 40 °C for å gi 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oksidi-3-klorbenzoat (353 g, 97 %) som et kremfarget faststoff, som ble anvendt uten ytterligere rensing; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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) En 2 M løsning av kaliumkarbonat (910 ml, 1819,39 mmol) ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppslemming av 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oksidi-3-klorbenzoat (352,6 g, 1212,93 mmol) i vann (4,2 vol) (1481 ml) ved 20 °C, over en periode på 1 time for å justere pH-en til 10. Til den resulterende oppslemmingen ble det tilsatt vann (2 vol) (705 ml) omrørt ved 20 °C i 1 time. Oppslemmingen ble avkjølt til 0 °C i 1 time, og oppslemmingen ble filtrert, faststoffet ble vasket med vann (3 vol 1050 ml) og tørket i en vakuumovn ved 40 °C over P₂O₅ over natten for å gi 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oksidi (118 g, 73 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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+) (MH+MeCN)⁺, 176,03.

c) Til et 3 l fast kar under en atmosfære av nitrogen ble det fylt metansulfonsyre-anhydrid (363 g, 2042,71 mmol) porsjonsvis til 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oksidi (137 g, 1021,36 mmol) og tetrametylammoniumbromid (236 g, 1532,03 mmol) i DMF (10 vol) (1370 ml) avkjølt til 0 °C over en periode på 30 minutter under

nitrogen. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 20 °C i 24 timer.

Reaksjonsblandingen ble stoppet med vann (20 vol, 2740 ml), og reaksjonsblandingen ble justert til pH 7 med 50 % natriumhydroksid (ca. 200 ml). Vann (40 vol, 5 480 ml) ble tilført, og blandingen ble avkjølt til 10 °C i 30 minutter.

5 Faststoffet ble filtrert, vasket med vann (20 vol, 2740 ml) og faststoffet ble løst i DCM/metanol (4:1, 2000 ml), tørket over MgSO₄ og fordampet for å gi et lysebrunt faststoff. Faststoffet ble tatt opp i varm metanol (2000 ml) og vann tilsatt dråpevis inntil løsningen ble grumsete og stod over natten. Faststoffet ble filtrert fra og kastet, løsningen ble fordampet og faststoffet ble omkrystallisert fra 10 MeCN (4000 ml). Faststoffet ble filtrert og vasket med MeCN for å gi 4-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (68,4 g, 34 %) som et rosa faststoff; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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. De urene moderlutene ble renset ved Companion RF (omvendt fase C18, 415 g kolonne), ved hjelp av synkende polare 15 blandinger av vann (inneholder 1 % NH₃) og MeCN som eluenter (starter på 26 % opptil 46 % MeCN). Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet for å gi 4-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (5,4 g, 3 %) som et rosa faststoff; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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.

20 d) Natriumhydroksid (31,4 ml, 188,35 mmol) ble tilsatt til 4-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (10,03 g, 50,91 mmol), tosylklorid (19,41 g, 101,81 mmol) og tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0,519 g, 1,53 mmol) i DCM (250 ml) ved RT. Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 1 time. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av mettet vandig NH₄Cl, det organiske laget fjernet og det 25 vandige laget videre ekstrahert med DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltløsning (100 ml), tørket over Na₂SO₄ og deretter konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 20 % EtOAc i isoheksan. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi 4-brom-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin 30 (14,50 g, 81 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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.

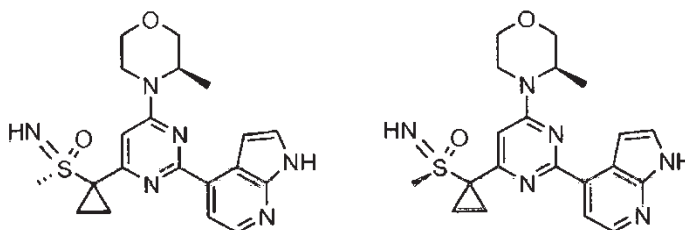
e) 1,1'-bis(difenylfosfino) ferrocendiklorpalladium (II) (3,37 g, 4,13 mmol) ble tilsatt i en porsjon til 4-brom-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (14,5 g, 41,28 35 mmol), bis(pinakolato)dibor (20,97 g, 82,57 mmol) og kaliumacetat (12,16 g, 123,85 mmol) i vannfri DMF (300 ml) ved RT. Den resulterende blandingen ble omrørt under nitrogen ved 90 °C i 24 timer. Etter avkjøling til RT, ble 1 N vandig NaOH tilsatt inntil det vandige laget ble regulert til pH 10. Det vandige laget ble vasket med DCM (1 l), forsiktig surgjort til pH 4 med 1 N vandig HCl, og

deretter ekstrahert med DCM (3 x 300 ml). Det organiske laget ble konsentrert under redusert trykk for å gi et mørkebrunt faststoff. Faststoffet ble triturerert med dietyleter, filtrert og tørket for å gi 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (7,058 g, 43 %); $^1\text{H NMR}$ (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. Moderlutene ble konsentrert *under vakuum* og resten ble triturerert i isoheksan, filtrert og tørket for å gi en ytterligere prøve av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (3,173 g, 19 %); $^1\text{H NMR}$ (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.

Eksempel 2.01 og eksempel 2.02

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin, og 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

[0188]



[0189] (3R)-3-metyl-4-(6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-

pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (1,67 g, 2,95 mmol) ble løst i DME:vann 4:1 (60 ml) og oppvarmet til 50 °C. Natriumhydroksid, 2 M vandig løsning (2,58 ml, 5,16 mmol) ble deretter tilsatt og oppvarmingen fortsatte i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2M HCl (~ 2 ml) til pH 5. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet og resten ble løst i EtOAc (250 ml), og vasket med vann

(200 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og fordampet på silikagel (10 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, og resten ble rensset ved preparativ kiral kromatografi på en Merck 50 mm, 20 μm Chiralcel OJ-kolonne, eluert isokratisk med 50 % isoheksan i EtOH/MeOH (1:1)

(modifisert med TEA) som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen: 4-{4-[(3R)-3-

metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (0,538 g, 44 %) som den første eluerende forbindelsen;

¹H NMR (400 MHz, 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, skjult av vanntopp), 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 (1 H, s), 7,01 (1H, s), 7,23 (1 H, dd), 7,51 - 7,67 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,34 (1 H, d), 11,76 (1H, s); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 413,12. Kiral HPLC: (HP1100 System 4, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med iso-heksan:EtOH:MeOH:TEA 50:25:25:0,1) R_f 9,013 >99 %. Krystallene ble dyrket og isolert ved langsom fordamping til tørrhet i luft fra EtOAc.

Disse krystallene ble anvendt for å oppnå den strukturen som er vist i figur 1 ved røntgendiffraksjon (se nedenfor). Eksempel 2,02: 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (326 mg, 0,79 mmol) ble løst i DCM (3 ml). Silikagel (0,5 g) ble tilsatt og blandingen ble konsentrert *under vakuum*. Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet, og resten ble krystallisert fra EtOAc/n-heptan for å gi 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (256 mg, 79 %) som et hvitt krystallinsk faststoff; ¹H NMR (400 MHz, 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), 4,0,1 (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). DSC (Mettler-Toledo DSC 820, prøve utført ved en oppvarmingshastighet på 10 °C per minutt fra 30 °C til 350 °C i en gjennomboret aluminiumpanne) topp, 224,11 °C.

og tittelforbindelsen: 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (0,441 g, 36 %) som den andre eluerende forbindelsen; ¹NMR (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. Kiral HPLC: (HP1100 System 4, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med isoheksan:EtOH:MeOH:TEA 50:25:25:0,1) R_f 15,685 >99 %. Eksempel 2.01: 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (66,5 mg) ble rensset ved krystallisering fra EtOH:vann for å gi 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (0,050 g); ¹H NMR (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).

Røntgendiffraksjon på krystall fra den første eluerte forbindelsen (strukturen vist i figur 1)

Krystalldata



[0190]

$M_r = 412,52$	$V = 1026,4 (2) \text{ \AA}^3$
Triklinisk,	$P1 \ Z = 2$
$a = 10,1755 (13) \text{ \AA}$	Mo K α -stråling, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$
$b = 10,4411 (13) \text{ \AA}$	$\mu = 0,19 \text{ mm}^{-1}$
$c = 11,2879 (14) \text{ \AA}$	$T = 200 \text{ K}$
$\alpha = 95,528 (2)^\circ$	$0,20 \times 0,10 \times 0,05 \text{ mm}$
$\beta = 108,796 (2)^\circ$	
$\gamma = 111,292 (2)^\circ$	

Datainnsamling

[0191]

Bruker APEX-II CCD-diffraktometer Absorpsjonskorrigering: 14550 uavhengige
Multi-scan 9935-refleksjoner med $I > 2\sigma(I)$ refleksjoner
 $T_{\min} = 0,964$, $T_{\max} = 0,991$ $R_{\text{int}} = 0,024$ 18381 målte
refleksjoner

Raffinering

[0192]

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,056$	Tvungne (eng.: constrained) H-atomparametere
$wR(F^2) = 0,147$	$\Delta\rho_{\max} = 0,31 \text{ e \AA}^{-3}$
$S = 1,02$	$\Delta\rho_{\min} = -0,38 \text{ e \AA}^{-3}$

14550-refleksjoner

[0193]

Absolutt struktur: Flack H D (1983), Acta Cryst.A39, 876-881 (5) Flack-parameter:0,03

527 parametere

3 begrensninger

[0194] (3R)-3-metyl-4-(6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

a) Jodbenzendiacetat (6,54 g, 20,29 mmol) ble satt til 3R)-4-(2-klor-6-(metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (5,88 g, 20,29 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (4,59 g, 40,58 mmol), magnesiumoksid (3,27 g, 81,16 mmol) og rodium(II)-acetatdimer (0,224 g, 0,51 mmol) i DCM (169 ml) under luft. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved RT i 3 dager. Ytterligere 2,2,2-trifluoracetamid (1,15 g, 10,15 mmol), magnesiumoksid (0,818 g, 20,29 mmol), rodium(II)-acetatdimer (0,056 g, 0,13 mmol) og jodbenzendiacetat (1,64 g, 5,07 mmol) ble tilsatt, og suspensjonen ble omrørt ved RT i ytterligere 24 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og silikagel (3 g) ble tilsatt til filtratet, og blandingen ble deretter fordampet. Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 20 til 50 % EtOAc i isoheksan. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet, og resten ble triturerert med isoheksan/metyl-*tert*-butyleter for å gi et faststoff som ble oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (6,64 g, 82 %); ¹H NMR (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, br 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.

b) Natriumhydroksid (Sigma-Aldrich 415413, d = 1,515 g/ml, 50 ml av en 50 % løsning, 937,57 mmol) ble tilsatt til N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (5,2 g, 12,97 mmol), 1,2-dibrometan (4,47 ml, 51,90 mmol) og tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0,441 g, 1,30 mmol) i toluen (500 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 24 timer. Ytterligere 1,2-dibrometan (1,00 ml, 11,60 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (500 ml), og vasket sekvensielt med vann (750 ml) og mettet saltløsning (100 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet. Resten ble løst i DCM (100 ml) og deretter rensset ved flashkromatografi på silika, ved eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,383 g, 32 %); ¹H NMR (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, br s), 4,00 (1H, dd), 4,33 (1H, br s), 6,79 (1H, d); m/z: (ES+) MH^+ , 331,08, 333,00.

Dette trinnet kan alternativt utføres som følger:

5

10

15

20

Natriumhydroksid (Sigma-Aldrich 415413, d = 1,515 g/ml, 217 ml av en 50 % løsning, 4059,84 mmol) ble tilsatt til N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (27,12 g, 67,66 mmol), 1,2-dibrometan (23,32 ml, 270,66 mmol) og tetraoktyl-ammoniumbromid (3,70 g, 6,77 mmol) i metyl THF (1000 ml) ved 20 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 20 °C i 24 timer. Ytterligere 1,2-dibrometan (23,32 ml, 270,66 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 20 °C i ytterligere 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metyl-THF (1000 ml) og det vandige laget separert. Det organiske laget ble fortynnet ytterligere med EtOAc (1000 ml) og vasket med vann (1500 ml). Det organiske laget ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og deretter fordampet. Resten ble rensset ved flash-kromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (14,80 g, 66 %); 1H NMR (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 og 333,43.

25

30

35

d) Diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II) (0,073 g, 0,10 mmol) ble tilsatt i en porsjon til (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,383 g, 4,18 mmol), 2M vandig natriumkarbonatløsning (2,508 ml, 5,02 mmol) og 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (1,665 g, 4,18 mmol) i DME:vann 4:1 (100 ml) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 90 °C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og fortynnet med EtOAc (400 ml), og vasket sekvensielt med vann (300 ml) og mettet saltløsning (75 ml). Det organiske laget ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og fordampet på silikagel (30 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flash-kromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi (3R)-3-metyl-4-(6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (2,174 g, 92 %); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1,37 (3H, d), 1,56 (2H, m), 1,83 (2H, q), 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, skjult av CDCL₃-toppen), 7,44 (1H, t), 7,82 (1H, d), 8,02 - 8,11 (3H, m), 8,52 (1H, d); m/z: (ES⁺) MH⁺, 567,11.

[0195] Alternativt kan eksempel 2.01 og eksempel 2.02 fremstilles som følger:

5

Natriumhydroksid, 2 M vandig løsning (9,95 ml, 19,90 mmol) ble tilsatt til (3R)-3-metyl-4-(6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (6,44 g, 11,37 mmol) i DME (100 ml)/vann (25,00 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 50 °C i 18 timer.

10

Ytterligere NaOH, 2 M vandig løsning (18 ml, 36,00 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 50 °C i ytterligere 3 dager. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2M HCl (~ 22 ml) til pH 5. Reaksjonsblandingen ble fordampet, og resten ble løst i DCM (250 ml) og vasket med vann (200 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet til ca. 50 ml i volum.

15

Løsningen ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (2,440 g, 52 %); ¹H NMR (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.

20

25

[0196] I et separat forsøk ble NaOH, 2 M vandig løsning (7,60 ml, 15,19 mmol) tilsatt til (3R)-3-metyl-4-(6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (4,92 g, 8,68 mmol) i DME (1,00 ml)/vann (25,00 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 50 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2M HCl (~ 5 ml) til pH 5. Reaksjonsblandingen ble fordampet, og resten ble løst i DCM (250 ml) og vasket med vann (200 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet til ca. 50 ml i volum. Den resulterende løsningen ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (2,160 g, 60 %); ¹H NMR (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.

35

[0197] De to prøvene av 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin ble kombinert (4,56 g, 11,05 mmol) og rensset ved preparativ kiral kromatografi på en Merck 100 mm Chiralcel OJ-kolonne (1550 g), under isokratisk eluering med 50 % isoheksan i EtOH:MeOH (1:1) (modifisert med TEA) som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt den første eluerende forbindelsen ble kombinert og fordampet. Resten ble løst i DCM (50 ml) og konsentrert *under vakuum* på silika (20 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi tittelforbindelsen 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (1,789 g, 39 %); ¹H NMR (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. Kiral HPLC: (Kronlab prep system, 20 µm Chiralpak OJ (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:EtOH:MeOH:TEA 50:25:25:0,1) R_f, 9,684 99,4 %.

[0198] Fraksjonene som inneholdt den andre eluerende forbindelsen ble kombinert og fordampet. Resten ble løst i DCM (50 ml) og konsentrert *under vakuum* på silikagel (20 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, hvilket ga tittelforbindelsen 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (2,85 g, 62 %); ¹H NMR (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. Kiral HPLC: (Kronlab prep system, 20 µm Chiralpak OJ (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:EtOH:MeOH:TEA 50:25:25:0,1) R_f, 18,287 99,3 %.

[0199] Eksempel 2.02 kan også fremstilles som følger:

Diklorbis(trifenylfosfin)palladium (II) (2,59 mg, 3,69 µmol) ble tilsatt i en porsjon til (3R)-4-(2-klor-6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (63 mg, 0,15 mmol), 2M vandig Na₂CO₃-løsning (0,089 ml, 0,18 mmol) og 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (58,8 mg, 0,15 mmol) i DME:vann 4:1 (5 ml) ved RT. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 90 °C i 4 timer. Natriumhydroksid, 2 M vandig løsning (0,131 ml, 0,26 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet ved 50 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2 M

HCl til pH 7. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter renset ved preparativ HPLC ved å anvende synkende polare blandinger av vann (som inneholdt 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. De rene fraksjonene ble fordampet og resten ble trituret med isoheksan og ET₂O for å gi et faststoff som ble oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum, for å gi tittelforbindelsen (44,0 mg, 71 %); ¹H NMR (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. Kiral HPLC: (HP1100 System 4, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med iso-heksan:EtOH:MeOH:TEA 50:25:25:0,1) R_f, 9,023 88,0 %, 15,796 12,0 %.

[0200] (3R)-4-(2-klor-6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

Natriumhydroksid (Sigma-Aldrich 415413, d = 1,515 g/ml, 155 ml av en 50 % løsning, 2902,66 mmol) ble tilsatt til N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido-λ6-(R)-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (19,39 g, 48,38 mmol), 1,2-dibrometan (16,68 ml, 193,51 mmol) og tetraoktylammoniumbromid (2,65 g, 4,84 mmol) i metyl THF (1 000 ml) ved 20 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 20 °C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metyl-THF (1000 ml) og det vandige laget ble separert. Det organiske laget ble videre fortynnet med EtOAc (1000 ml) og deretter vasket med vann (1500 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi (3R)-4-(2-klor-6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (6,88 g, 43 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,32 (3H, d), 1,43 (2H, q), 1,72 (2H, q), 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 og 333,15.

[0201] Eksempel 2.02 kan også fremstilles som følger:

2M NaOH-løsning (14,86 ml, 29,72 mmol) ble tilsatt til (3R)-3-methyl-4-(6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (8,42 g, 14,86 mmol) i DME:vann 4:1 (134 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT i 4 dager. I et separat forsøk ble 2M

NaOH-løsning (7,06 ml, 14,12 mmol) tilsatt til (3R)-3-metyl-4-(6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (4 g, 7,06 mmol) i DME:vann 4:1 (63,5 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT i 18 timer. Reaksjonsblandingene fra de

5 to prosedyrene ble kombinert og ble deretter nøytralisert med 2M HCl. Blandingen ble fordampet på reversfasesilikagel (40 g) og det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på reversfasesilika under eluering med en gradient av 20 til 60 % ACN i vann med 1 % ammoniakk. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen (7,05 g, 78 %); ¹H NMR (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.

15 **[0202]** (3R)-3-metyl-4-(6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolinet, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

a) En løsning av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b] pyridin (21,15 g, 53,11 mmol) i DME (212 ml) ble tilsatt til en
20 løsning av (3R)-4-(2-klor-6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (12,55 g, 37,93 mmol) i DME:vann 4:1 (55 ml). 2M vandig natriumkarbonatløsning (22,76 ml, 45,52 mmol) og diklorbis-(trifenylfosfin)palladium(II) (0,666 g, 0,95 mmol) ble tilsatt. Den resulterende
25 løsningen ble omrørt ved 90 °C i 2 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (400 ml), og vasket med vann (400 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet. Resten ble løst i DCM (100 ml) og en porsjon ble rensset ved flashkromatografi på silika ved eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi
30 (3R)-3-metyl-4-(6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (8,42 g, 39 %); ¹H NMR (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, skjult av CDCl₃), 7,45 (1H, d),
35 7,81 (1H, d), 8,08 (3H, dd), 8,51 (1H, d); *m/z*: (ES+) MH⁺, 567,4. Resten av materialet ble fordampet og resten ble løst i DCM (500 ml) og konsentrert *under vakuum* på silika (100 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flash-kromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi (3R)-3-metyl-4-(6-(1-

((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (4,00 g, 19 %); $^1\text{H NMR}$ (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 (1 H, d); m/z : (ES⁺) MH⁺, 567,00.

[0203] Eksempel 2.02 kan også fremstilles som følger:

2M NaOH-løsning (0,2 ml, 0,40 mmol) ble tilsatt til (3R)-3-methyl-4-(6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-2-(1-tosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)morfolin (0,107 g, 0,19 mmol) i DME:vann 4:1 (4 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved 50 °C i 18 timer og deretter ble ytterligere 2 M NaOH-løsning (0,2 ml, 0,40 mmol) tilsatt og løsningen ble omrørt ved 50 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørrhet og resten løst i DCM (10 ml), og deretter vasket med vann (10 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet. Resten ble rensset ved preparativ HPLC (Waters SunFire-kolonne, 5 μ silika, 19 mm diameter, 100 mm lengde), ved hjelp av synkende polare blandinger av vann (inneholdende 0,1 % maursyre) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørrhet for å gi tittelforbindelsen (0,026 g, 30 %) som formiatsaltet; $^1\text{H NMR}$ (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 (1 H, 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.

[0204] Eksempel 2.02 kan også fremstilles som følger:

Diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II) (0,061 g, 0,09 mmol) ble satt til (3R)-4-(2-klor-6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,15 g, 3,48 mmol), 2M natriumkarbonatløsning (6,95 ml, 13,90 mmol) og 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylborholdig syre (1,877 g, 3,48 mmol) under nitrogen. Den resulterende løsningen ble omrørt ved 85 °C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (200 ml), og vasket sekvensielt med vann (200 ml) og mettet saltløsning (100 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet på silikagel (10 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient fra 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi

tittelforbindelsen (0,660 g, 46 %); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 5 μm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heptan:EtOH:MeOH:TEA 50:25:25:0,1) Rf, 8,113 98,9 %.

[0205] 1H-pyrrolo [2,3-b] pyridin-4-ylborholdig syre, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

4-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (0,944 g, 4,79 mmol) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis til natriumhydrid (0,240 g, 5,99 mmol) i THF (10 ml) ved 20 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 20 °C i 10 minutter. Reaksjonsblanding ble avkjølt til -78 °C og n-butyllitium i heksaner (2,396 ml, 5,99 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter og omrørt ved -78 °C i 10 minutter. Triisopropylborat (3,32 ml, 14,37 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 2 minutter, og reaksjonsblanding ble tillates å oppvarmes til romtemperatur over 1,5 timer. Reaksjonsblanding ble stoppet med vann (10 ml), og C18-silikagel ble tilsatt (10 g), og blandingen ble konsentrert *under vakuum*. Det resulterende faststoffet ble rensed ved reversfaseflashsilikakromatografi, ved eluering med en gradient av 5 til 40 % acetonitril i vann. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ylborholdig syre (0,590 g, 76 %); m/z : (ES⁺) MH^+ , 162,88.

[0206] Eksempel 2.02 kan også fremstilles som følger:

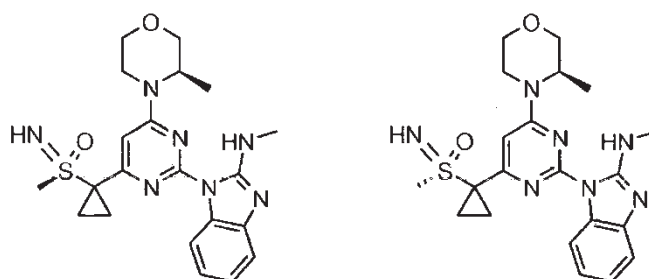
4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (rundt 10 g, 25 mmol ble suspendert i MTBE (500 ml) og omrørt ved tilbakeløp i 2 timer. Suspensjonen ble tillatt å avkjøle seg langsomt og ble omrørt ved RT over natten. Faststoffet ble oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (7,12 g) som et hvitt, krystallinsk faststoff; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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. Mpt. (Buchi-smeltepunkt B-545) 222 °C. Kiral HPLC: (HP1100-system 7,5 μm Chiralcel OJ (250 mm x 4,6 mm)

kolonneeluering med heptan:(EtOH:MeOH 50:50):TEA 50:50/0,1) Rf, 9,836
99,8 %.

Eksempel 2.03 og eksempel 2.04

N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

[0207]



[0208] Cesiumkarbonat (942 mg, 2,89 mmol) ble satt til (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (319 mg, 0,96 mmol) og N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (284 mg, 1,93 mmol) i DMA (10 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 45 timer. En ytterligere porsjon av N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (284 mg, 1,93 mmol), cesiumkarbonat (942 mg, 2,89 mmol) og natrium-metansulfonat (98 mg, 0,96 mmol) ble tilsatt, og suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 70 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter fordampet. Resten ble løst i EtOAc (250 ml), og vasket sekvensielt med vann (250 ml) og mettet saltløsning (75 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet på silikagel (5 g). Det resulterende pulveret ble renset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, og resten ble renset ved preparativ kiral kromatografi på en Merck 50 mm, 20 µm Chiralpak AS-kolonne, eluert isokratisk med 70 % isoheksan i IPA (modifisert med Et₃N) som elueringsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: (166 mg, 39 %) som den første eluerende forbindelsen; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1,29 (3H, d), 1,47 (2H, dq), 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 µm Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med iso-

heksan:IPA:TEA 70:30:0,1) Rf, 12,219 >99 % og tittelforbindelsen: N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (123 mg, 29 %) som den andre eluerende forbindelse; ¹H NMR (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 (H, dd), 4,15 (1H, d), 4,5 (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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 µm Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm) kolonne-eluering med iso-heksan:IPA:TEA 70:30:0,1) Rf, 25,093 >99 %.

[0209] Eksempel 2.03 kan også fremstilles som følger:

(3R)-4-(2-klor-6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (179 mg, 0,54 mmol), N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (159 mg, 1,08 mmol) og cesiumkarbonat (529 mg, 1,62 mmol) ble suspendert i DMA (2 ml) og forseglet i et mikrobølgeovnrør. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C i 90 minutter i en mikrobølgerektor og deretter avkjølt til RT. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter renset ved preparativ HPLC, ved anvendelse av synkende polare blandinger av vann (inneholdende 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet, hvorved man fikk et faststoff (55,0 mg). I en ytterligere prosedyre ble (R)-4-(2-klor-6-(1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (89 mg, 0,27 mmol), N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (79 mg, 0,54 mmol) og cesiumkarbonat (263 mg, 0,81 mmol) suspendert i DMA (2 ml) og forseglet i et mikrobølgeovnrør. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C i 5 timer i en mikrobølgerektor og deretter avkjølt til RT. Reaksjonsblandingen ble filtrert og kombinert med faststoffet fra den foregående prosedyren, og deretter renset ved preparativ HPLC ved å anvende synkende polare blandinger av vann (inneholdende 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet, og resten ble renset ved preparativ HPLC ved anvendelse av synkende polare blandinger av vann (inneholdende 0,1 % maursyre) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet, og resten ble renset på nytt ved preparativ HPLC ved anvendelse av synkende polare blandinger av vann (inneholdende 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet for å gi tittelforbindelsen (38,4 mg, 32 %); ¹H NMR (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), 4,0] (2H, m), 4,12 (1H, s, skjult av

metanoltopp), 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 μ m Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med isoheksan:IPA:TEA 70:30:0,1) Rf, 11,984 97,9 %.

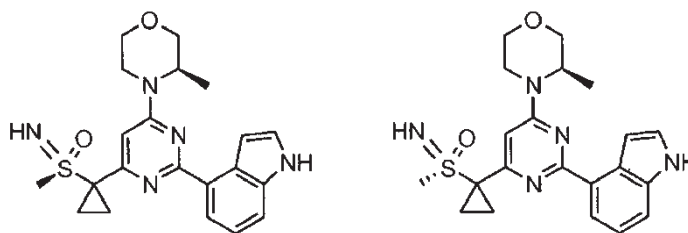
[0210] N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

2-klor-1H-benzo[d]imidazol (20 g, 131,08 mmol) ble tilsatt til høytrykks-autoklaven PV10832 (Hastelloy 450 ml) med metylamin (260 ml, 131,08 mmol) og forseglet på sin vogn, og den resulterende løsningen ble oppvarmet til 160 °C i høytrykksblastcelle 60 i 16 timer. Trykket i autoklaven nådde 11 bar. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi en brun olje. EtOH ble tilsatt, og løsningsmidlet fjernet på nytt for å gi et brunt skum. Skummet ble løst i en minimal mengde varm aceton. Dette ble deretter tillatt å avkjøle seg. Det resulterende faststoffet ble filtrert for å gi N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (9,91 g, 51 %); 1H NMR (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).

Eksempel 2.05 og eksempel 2.06

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-11-((R)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl}pyrimidin-2-yl}-1H-indol og 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol

[0211]



[0212] Diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II) (8,49 mg, 0,01 mmol) ble tilsatt i en porsjon til (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (400 mg, 1,21 mmol), 2M vandig natriumkarbonatløsning (0,725 ml, 1,45 mmol) og 1H-indol-4-ylborholdig syre (234 mg, 1,45 mmol) i DME:vann 4:1 (8,575 ml) og blandingen ble forseglet i et mikrobølgeovnrør. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 110 °C i 1 time i en mikrobølgereaktor og deretter avkjølt til RT. Blandingene ble fortynnet med EtOAc (50 ml) og vasket sekvensielt med vann

(50 ml) og mettet saltløsning (50 ml). Det organiske laget ble fordampet, og resten ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 100 % EtOAc i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, og resten ble rensset ved preparativ kiral kromatografi på en Chiralpak 20 µm IA (50 mm x 250 mm) kolonne, eluert isokratisk med en 50:50:0,1-blanding av heksan:EtOH:TEA som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol (43,8 mg, 24 %) som den første eluerende forbindelse; ¹NMR (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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 µm Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:EtOH:TEA 50:50:0,1) R_f, 8,690 >99 % og tittelforbindelsen: 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolinn-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol (93,5 mg, 52 %) som den andre eluerende forbindelse; ¹H NMR (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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 µm Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:EtOH/TEA 50:50:0,1) R_f, 36,980 >99 %.

[0213] Eksempel 2.06 kan også fremstilles som følger:

Diklorbis(trifenylfosfin)palladium (II) (1,994 mg, 2,84 µmol) ble tilsatt i en porsjon til (3R)-4-(2-klor-6-(1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (0,094 g, 0,28 mmol), 2M vandig natriumkarbonatløsning (0,170 ml, 0,34 mmol) og 1H-indol-4-ylborholdig syre (0,055 g, 0,34 mmol) i DME:vann 4:1 (2,015 ml) og forseglet i et mikrobølgeovnrør. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 110 °C i 1 time i en mikrobølgereaktor og deretter avkjølt til RT. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble ført gjennom en PS-tiolpatron og deretter rensset ved preparativ HPLC-eluering med synkende polare blandinger av vann (inneholdende 0,1 % maursyre) og MeCN. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet, og resten ble deretter rensset ved ionebytterkromatografi, ved hjelp av en SCX-kolonne. Det ønskede produktet ble eluert fra kolonnen ved hjelp av 2M NH₃/MeOH, og de rene fraksjonene ble fordampet for å gi tittelforbindelsen (0,075 g, 64 %), ¹H NMR (400 MHz, IDMSO-*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 (1 H, 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 5 μ m Chiralpak AS-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heptan:EtOH:TEA 50:50:0,1) R_f, 4,511 >99 %.

[0214] (3R)-4-(2-klor-6-(1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl) pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

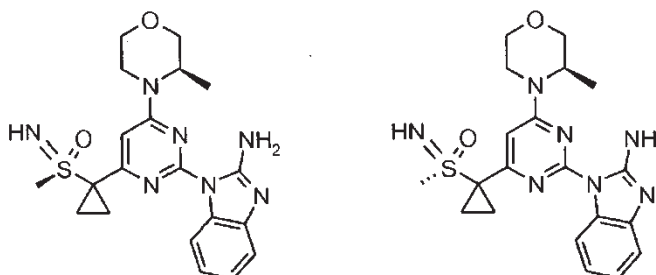
a) jodbenzendiacetat (78 g, 243,29 mmol) ble tilsatt til (3R)-4 (2-klor-6-((S)-metylsulfinylmetyl) pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (70,5 g, 243,29 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (55,0 g, 486,57 mmol), magnesiumoksid (39,2 g, 973,15 mmol) og rodium-(II)-acetatdimer (2,69 g, 6,08 mmol) i DCM (2433 ml) under luft. Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 20 °C i 24 timer. Ytterligere 2,2,2-trifluoracetamid (13,75 g, 121,64 mmol), magnesiumoksid (9,81 g, 243,29 mmol), jodbenzendiacetat (19,59 g, 60,82 mmol) og rodium-(II)-acetatdimer (0,672 g, 1,52 mmol) ble tilsatt, og suspensjonen ble omrørt ved 20 °C i 1 dag. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter ble silikagel (200 g) tilsatt til filtratet og løsningsmidlet ble fjernet *under vakuum*. Det resulterende pulveret ble rensert ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 20 til 50 % EtOAc i heptan. De rene fraksjonene ble konsentrert og det resulterende bunnfallet oppsamlet ved filtrering for å gi N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido- λ 6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid som en 7:1-blanding av S:R-isomerer (26,14 g, 27 %); $^1\text{H NMR}$ (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 og 402,85. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 5 μ m Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heptan:EtOH 50/50) R_f, 4,367 12,5 %, 6,053 87,5 %. Moderlutene ble konsentrert under vakuum for å gi en fargeløs gummi. Gummien ble triturerert med isoheksan for å gi et faststoff som ble oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido- λ 6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid som en 2,8:1-blanding av R:S-isomerer (47,1 g, 48 %); $^1\text{H NMR}$ (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 og 402,86. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 5 μ m Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heptan:EtOH 50:50) R_f, 4,365 73,5 %, 6,067 26,4 %.

b) Cesiumhydroksid-hydrat (0,390 g, 3,43 mmol) ble tilsatt til en 7:1-blanding av S:R-isomerer av N-[(2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl)metyl](metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (0,209 g, 0,69 mmol), 1,2-dibrometan (0,236 ml, 2,74 mmol) og tetraoktylammoniumbromid (0,037 g, 0,07 mmol) i metyl THF (2 ml) ved 20 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 20 °C i 16 timer. Ytterligere 1,2-dibrometan (0,236 ml, 2,74 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 20 °C i 24 timer. En andre porsjon av cesiumhydroksidhydrat (0,390 g, 3,43 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt over helgen. Reaksjonsblanding ble filtrert og silikagel (5 g) ble tilsatt til filtratet. Blanding ble konsentrert *under vakuum* og det resulterende pulveret ble deretter rensert ved flashkromatografi på silika, ved eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (3R)-4-(2-klor-6-(1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (0,099 g, 44 %); ¹H NMR (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 + bred s), 4,33 (1H, s), 6,78 (1H, s); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 331,04 og 332,99. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 5 μm Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heptan:IPA:TEA 70:30:0,1) R_f, 5,948 89,5 %.

Eksempel 2.07 og eksempel 2.08

1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og 1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

[0215]



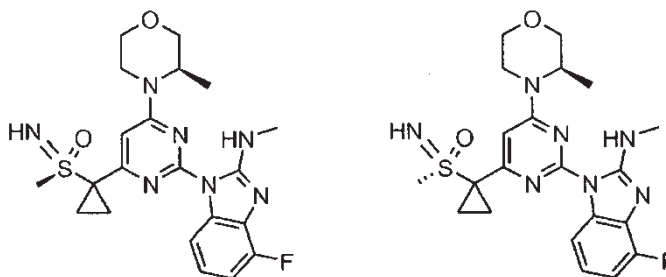
[0216] Cesiumkarbonat (1,773 g, 5,44 mmol) ble tilsatt til (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (0,3 g, 0,91 mmol) og 1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,121 g, 0,91 mmol) i DMA (9,07 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 3 dager. Reaksjonsblanding ble

fordampet, og resten ble løst i EtOAc (500 ml), og blandingen ble deretter vasket sekvensielt med vann (400 ml) og mettet saltløsning (100 ml). Det vandige laget ble vasket med EtOAc (4 x 500 ml). De organiske lagene ble kombinert og deretter tørket over MgSO_4 , filtrert og fordampet. Resten ble løst i DCM (100 ml) og den resulterende løsningen ble rensset ved flashkromatografi på silika, ved eluering med en gradient av 0 til 15 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, og resten ble rensset ved preparativ kiral kromatografi på en Chiralpak 20 μm IA (50 mm x 250 mm) kolonne, ved isokratisk eluering med 50:50:0,2:0,1-blanding av heksan:IPA:AcOH:TEA som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet for å gi den første eluerte tittelforbindelsen (0,045 g, 23 %); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 3, 20 μm Chiralpak IA (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:IPA:AcOH:TEA 50:50:0,2:0,1) Rf, 5,653 93,8 % og den andre eluerte tittelforbindelsen (0,030 g, 15 %); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 μm Chiralpak IA (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:IPA:AcOH:TEA 50:50:0,2:0,1) Rf, 7,031 96,9 %.

Eksempel 2.09 og eksempel 2.10

[4-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og 4-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklonropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

[0217]



[0218] Cesiumkarbonat (1,891 g, 5,80 mmol) ble tilsatt til (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-

metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (0,64 g, 1,93 mmol) og 7-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,639 g, 3,87 mmol) i DMA (20,15 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 45 timer. Ytterligere porsjoner av 7-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,639 g, 3,87 mmol), cesiumkarbonat (1,891 g, 5,80 mmol) og natriummetansulfinat (0,197 g, 1,93 mmol) ble tilsatt, og suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i ytterligere 70 timer. Reaksjonsblanding ble filtrert og filtratet ble fortynnet med EtOAc (250 ml) og deretter vasket sekvensielt med vann (250 ml) og mettet saltløsning (75 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet direkte på silika (5 g). Det resulterende pulveret ble rensert ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, og resten ble rensert ved preparativ kiral HPLC på en 20 µm Chiralpak IA (50 mm x 250 mm) kolonneeluering med en 50:50:0,2:0,1-blanding av heksan:IPA:AcOH:TEA som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet for å gi den første eluerende tittelforbindelsen (0,138 g, 16 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 µm Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heptan:IPA:TEA 70:30:0,1) R_f, 10,697 >99 %.

og den andre eluerende tittelforbindelsen (0,183 g, 2,1 %); ¹H NMR (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. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 µm Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heptan:IPA:TEA 70:30:0,1) R_f, 18,427 99,8 %.

[0219] 7-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-aminet, anvendt som utgangsmateriale, ble fremstilt som følger:

a) 3-fluorbenzen-1,2-diamin (0,600 g, 4,76 mmol) ble løst i THF (14,82 ml) og 1,1'-karbonyldiimidazol (0,848 g, 5,23 mmol) ble tilsatt ved RT. Reaksjonsblanding ble omrørt natten over ved RT og ble deretter oppvarmet i 24 timer ved 50 °C. Blandingen ble avkjølt til RT og ammoniakk i MeOH (1,5 ml) ble tilsatt og blandingen omrørt i 30 minutter. Blandingen ble fortynnet med vann (40 ml), og det resulterende brune faststoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og deretter tørket under vakuum for å gi 4-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on (0,700 g, 97 %) som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere

rensing; $^1\text{H NMR}$ (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.

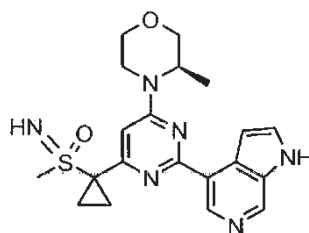
b) En løsning av 4-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on (0,7 g, 4,60 mmol) i fosforoksyklorid (14,11 ml, 151,39 mmol) ble oppvarmet ved 100 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og overskytende fosforoksyklorid ble fordampet under vakuum. Resten ble nøytralisert langsomt (forsiktig : eksoterm) med mettet natriumbikarbonatløsning (10 ml), og blandingen ble deretter ekstrahert med EtOAc (3 x 20 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over Na_2SO_4 , filtrert og fordampet for å gi 2-klor-7-fluor-1H-benzo[d]imidazol (0,740 g, 94 %) som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing; $^1\text{H NMR}$ (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.

c) 2-klor-7-fluor-1H-benzo[d]imidazol (1,7 g, 9,97 mmol) ble tilført til en høytrykksautoklav PV 10832 (Parr 160 ml) med metylamin (40 % EtOH-løsning, 50 ml, 9,97 mmol) og forseglet på sin vogn, og den resulterende løsningen ble oppvarmet til 160 °C i en høytrykksblastcelle 60 i 16 timer. Trykket i autoklaven nådde 13 bar. Blandingen ble fordampet og resten løst i MeOH og deretter tilsatt til en SCX-kolonne. Kolonnen ble eluert med 7N ammoniakk i MeOH og fraksjonene inneholdende produktet ble fordampet for å gi en brun olje. Oljen ble rensed ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 5 til 20 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi 7-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (1,230 g, 75 %); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d^6) 2,88 (3H, d), 6,54 (1H, bs), 6,67 - 6,73 (1H, m), 6,81 (1H, dd), 6,95 (1H, d); m/z : (ES+) MH^+ , 166,00.

Eksempel 2:11

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

[0220]



[0221] *Tert*-butyl 4-(4-((R)-3-metylmorfolino)-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)-

syklopropyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-karboksylat (0,223 g, 0,44 mmol) ble tilsatt til TFA (5 ml) og DCM (5,00 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved RT i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fordampet, og resten ble rensset ved preparativ HPLC ved å anvende synkende polare blandinger av vann (inneholdende 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet, og resten ble tritureret med Et₂O for å gi et faststoff som ble oppsamlet ved filtrering og tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen (0,086 g, 48 %); ¹H NMR (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 (1 H, 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.

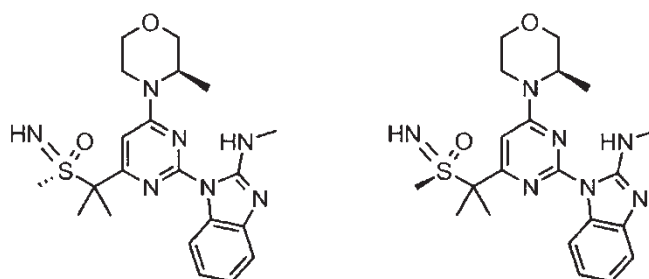
[0222] *Tert*-butyl 4-(4-((R)-3-metylmorfolino)-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-karboksylat, anvendt som utgangsmateriale, ble fremstilt som følger:

1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocendiklorpalladium(II) (0,906 g, 1,25 mmol) ble tilsatt til *tert*-butyl 4-brom-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-karboksylat (1,24 g, 4,17 mmol), kaliumacetat (2,87 g, 29,21 mmol) og bis(pinacolato)dibor (4,73 g, 18,63 mmol) i dioksan (100 ml) under nitrogen. Den resulterende løsningen ble omrørt ved tilbakeløp i 3 dager for å gi en omtrentlig 2:1-blanding av boc- til boc-produkt. Til denne blandingen ble det tilsatt diklorbis(trifenylfosfin)palladium (II) (0,017 g, 0,02 mmol), (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)-pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (0,318 g, 0,96 mmol), 2M vandig natriumkarbonatløsning (0,577 ml, 1,15 mmol) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 90 °C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, fortynnet med EtOAc (400 ml), og deretter vasket sekvensielt med vann (300 ml) og mettet saltløsning (75 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet direkte på silika (30 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi *tert*-butyl 4-(4-((R)-3-metylmorfolino)-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-karboksylat (0,227 g, 46 %); ¹H NMR (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 (1 H, 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.

Eksempel 3.01 og eksempel 3.02

N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

[0223]



[0224] Cesiumkarbonat (3,19 g, 9,79 mmol) ble satt til N-[(2-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}propan-2-yl)(metyl)oksidolambda6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (0,7 g, 1,63 mmol) og N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,360 g, 2,45 mmol) i DMA (10 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensed ved preparativ HPLC, ved anvendelse av synkende polare blandinger av vann (inneholdende 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjonene som inneholdt den ønskede forbindelsen ble fordampet til tørrhet, og resten ble rensed ved preparativ kiral HPLC på en 50 mm Merck 50 mm, 20 µm Chiralcel OJ-kolonne, eluert isokratisk med 20 % EtOH i isoheksan (modifisert med Et₃N) som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt den første eluerte forbindelsen ble fordampet og resten ble løst i DCM (20 ml) og deretter fordampet på silika (1 g). Det resulterende pulveret ble rensed ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (66,3 mg, 36 %); ¹H NMR (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. Kiral HPLC: (HP1100-system 5, 20 µm Chiralcel OJ (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med iso-heksan:EtOH:TEA 80:20:0,1) R_f, 21,886 >99 %.

[0225] Fraksjonene som inneholdt den andre eluerende forbindelsen ble fordampet, og resten ble løst i DCM (20 ml) og deretter fordampet på silikagel (1 g). Det resulterende

pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (62,4 mg, 34 %); ¹H NMR (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 (1 H, 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. Kiral HPLC: (HP1100-system 5, 20 µm Chiralcel OJ (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med iso-heksan:EtOH:TEA 80:20:0,1) R_f, 34,353 99,4 %.

[0226] N-[(2-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}propan-2-yl)(metyl)oksid-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamidet, anvendt som utgangsmateriale, ble fremstilt som følger:

a) (3R)-4-(2-klor-6-(methylsulfinylmethyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,75 g, 6,04 mmol) ble løst i DMF (34,6 ml), til dette ble det langsomt tilsatt NaH (0,604 g, 15,10 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 minutter ved RT. Til blandingen ble det hurtig tilsatt metyljodid (0,944 ml, 15,10 mmol), og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble stoppet med mettet NH₄Cl-løsning (50 ml), ekstrahert med DCM (3 x 50 ml) og de kombinerte organiske lagene ble ført gjennom en faseseparatorende kolonne og deretter fordampet for å gi en gul gummi. Vann (50 ml) ble tilsatt til gummien, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-3 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (3R)-4-(2-klor-6-(2-(methylsulfinyl)propan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metymorfolin (1,693 g, 88 %); ¹H NMR (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 og 320,04.

b) Jodbenzendiacetat (1,716 g, 5,33 mmol) ble satt til (3R)-4-(2-klor-6-(2-(methylsulfinyl)propan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,693 g, 5,33 mmol), magnesiumoksid (0,859 g, 21,31 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (1,204 g, 10,65 mmol) og rodium-(II)-acetatdimer (0,059 g, 0,13 mmol) i DCM (100 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved RT i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og deretter konsentrert *under vakuum* på silika (15 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 10 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi N-[(2-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-

yl}propan-2-yl)(metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (0,700 g, 31 %); ¹H NMR (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 og 431,5.

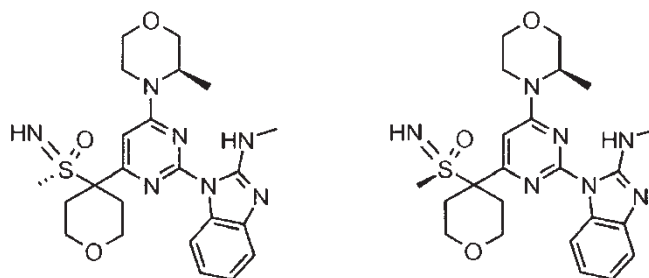
5

Eksempel 4.01 og eksempel 4.02

N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((S)-S-metylsulfonimidoyl)-
tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og N-metyl-1-
{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((R)-S-metylsulfonimidoyl)tetrahydro-2H-
pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

10

[0227]



15

[0228] Cesiumkarbonat (2,076 g, 6,37 mmol) ble tilsatt til N-[(4-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (1,00 g, 2,12 mmol), natriummetansulfonat
 20 (0,217 g, 2,12 mmol) og N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,313 g, 2,12 mmol) i DMA (20 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter fordampet. Resten ble løst i EtOAc (100 ml) og vasket sekvensielt med vann (100 ml) og deretter med mettet saltløsning (10 ml). Det vandige laget ble vasket med EtOAc (2 x 100 ml). De organiske lagene
 25 ble kombinert, tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet, og resten ble rensset ved preparativ kiral HPLC på en Chiralcel OD-kolonne, isokratisk eluert med 50 % heksan i EtOH (modifisert med Et₃N) som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt isomer 1, først
 30 eluert, ble fordampet og resten ble løst i DCM (10 ml) og deretter fordampet på silika (0,5 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi isomer 1 (58,0 mg, 36 %); ¹H NMR (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
 35 (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, q); m/z: (ES+) MH^+ , 486,53. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 μ m Chiralpak OJ (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:EtOH:TEA 50:50:0,1) R_f, 8,874 >99 %.

5 **[0229]** Fraksjoner som inneholdt isomer 2, eluert for annen gang, ble fordampet og resten ble løst i DCM (10 ml) og deretter fordampet på silikagel (0,5 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-7 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi isomer 2 (71,8 mg, 44 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1,30 (3H, d), 2,19 - 2,36 (2H, m),
10 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, q);
m/z: (ES+) MH^+ , 486,57. Kiral HPLC: (HP1100-system 4, 20 μ m Chiralpak OJ (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med heksan:EtOH:TEA 50:50:0,1) R_f, 12,742
15 >99 %.

[0230] N-[(4-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(metyl)oksido- λ 6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamidet, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

20 a) Natriumhydroksid (50 vekt-%) (20,04 ml, 379,60 mmol) ble tilsatt til (3R)-4-(2-klor-6-(metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (2,2 g, 7,59 mmol), 1-brom-2-(2-brometoksy)etan (3,79 ml, 30,37 mmol) og tetraoktyl-ammoniumbromid (0,415 g, 0,76 mmol) i metyl-THF (20,05 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 90 minutter. Reaksjonsblandingen
25 ble fortynnet med metyl-THF (50 ml), og vasket sekvensielt med vann (50 ml) og mettet saltløsning (5 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet på silika (30 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (3R)-4-(2-klor-6-(4-(metylsulfinyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin
30 (1,360 g, 50 %); ¹H NMR (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 (1 H, 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:
35 (ES+) MH^+ , 360,11 og 362,06.

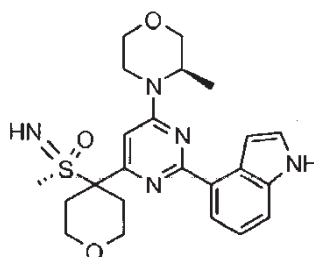
b) Jodbenzendiacetat (0,788 g, 2,45 mmol) ble tilsatt til (3R)-4-(2-klor-6-(4-(metylsulfinyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (0,88 g, 2,45 mmol), magnesiumoksid (0,394 g, 9,78 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (0,553 g, 4,89 mmol) og rodium(II)-acetatdimer (0,027 g, 0,06 mmol) i

DCM (20 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved RT i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og deretter konsentrert *under vakuum* på silika (50 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 20 til 60 % EtOAc i isoheksan. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi N-[(4-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (1,018 g, 88 %); ¹H NMR (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 (1 H, d), 3,98 - 4,11 (4H, m), 6,68 (1H, d); *m/z*: (ES-) M-H-, 469,04 og 471,03.

Eksempel 4.03

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-{4-[(S)-S-metylsulfonimidoyl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-1H-indol

[0231]



[0232] En løsning av N-[(4-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(metyl)oksido-λ6-(S)-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (50 mg, 0,11 mmol), 1H-indol-4-ylborholdig syre (17,09 mg, 0,1 mmol), 4,4'-di-tert-butylbifenyl (5,66 mg, 0,02 mmol) og kaliumkarbonat (29,3 mg, 0,21 mmol) i avgasset DME:vann (4:1) (2,5 ml) ble tilsatt til bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)-diklorpalladium(II) (A-Phos) (7,52 mg, 10,62 μmol) under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer og deretter ved 55 °C i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter rensset ved preparativ HPLC, ved anvendelse av synkende polare blandinger av vann (inneholdende 1 % NH₃) og MeCN som elueringsmidler. Fraksjoner som inneholdt produktet ble fordampet for å gi tittelforbindelsen (20,80 mg, 43 %); ¹H NMR (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.

[0233] N-[(4-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(metyl)oksido-λ6-(S)-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamidet, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

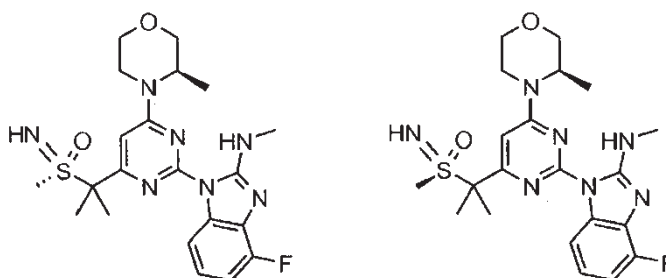
- a) 1-brom-2-(2-brometoksy)etan (2,323 ml; 18,63 mmol) ble tilsatt til (R)-4-(2-klor-6-((S)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,8 g, 6,21 mmol), natriumhydroksid (16,40 ml, 310,58 mmol) og tetraoktylammonium-bromid (0,340 g, 0,62 mmol) i metyl-THF (12,34 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metyl-THF (50 ml), og deretter vasket med vann (100 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet på silika (5 g). Det resulterende pulveret ble rensed ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (R)-4-(2-klor-6-(4-((S)-metylsulfinyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,461 g, 65 %); $^1\text{H NMR}$ (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 og 362,11.
- b) Jodbenzendiacetat (1,437 g, 4,46 mmol) ble satt til (R)-4-(2-klor-6-(4-((S)-metylsulfinyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,46 g, 4,06 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (0,459 g, 4,06 mmol), rodium(II)acetatdimer (0,045 g, 0,10 mmol) og magnesiumoksid (0,654 g, 16,23 mmol) i DCM (20,29 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved RT i 48 timer. Ytterligere 2,2,2-trifluoracetamid (0,459 g, 4,06 mmol), magnesiumoksid (0,654 g, 16,23 mmol), jodbenzendiacetat (1,437 g, 4,46 mmol) og rodium(II)acetatdimer (0,045 g, 0,10 mmol) ble tilsatt, og suspensjonen ble omrørt ved RT i ytterligere 24 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter fordampet på silika (5 g). Det resulterende pulveret ble rensed ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 20 til 100 % EtOAc i isoheksan. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi N-[(4-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(metyl)oksido-λ6-(S)-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (1,421 g, 74 %); $^1\text{H NMR}$ (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 og 473,00.

Eksempel 5.01 og eksempel 5.02

4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og 4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

5

[0234]



- 10 **[0235]** Cesiumkarbonat (2,74 g, 8,41 mmol) ble tilsatt til en omtrentlig 4.3:1-blanding av R:S-isomerer av N-[(2-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}propan-2-yl)(metyl)oksidolambda6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (0,600 g, 1,40 mmol), natriummetansulfonat (0,143 g, 1,40 mmol) og 7-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,347 g, 2,10 mmol) i DMA (8 ml). Den resulterende
- 15 suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, fortynnet med EtOAc (100 ml), og vasket sekvensielt med vann (100 ml), vann (100 ml) og mettet saltløsning (100 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet. Resten ble rensed ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble
- 20 fordampet, og resten ble rensed ved preparativ kiral kromatografi på en Merck 50 mm, 20 µm Chiracel OJ-kolonne, eluert isokratisk med heptan:(EtOH:MeOH 50:50):TEA 75:25: 0,1 som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: 4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin
- 25 (278 mg, 43 %) som den første eluerende forbindelse; ¹NMR (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, q); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 462,53. Kiral HPLC: (Gilson prep. 50 mm 20 µm Chiralcel OJ-kolonneeluering med
- 30 heptan:(EtOH:MeOH 50:50):TEA 75:25:0,1) R_f, 10,163 >99 % og 4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (96 mg, 15 %) som den andre eluerende forbindelse; ¹H NMR (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),
- 35 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, q); m/z : (ES⁺) MH⁺, 462,53. Kiral HPLC: (Gilson prep. 50 mm 20 μ m Chiralcel OJ-kolonneeluering med heptan:(EtOH:MeOH 50:50):TEA 75:25:0,1) Rf, 14,239 >99 %.

[0236] N-[(2-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}-propan-2-yl)(metyl)oksido- λ 6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid, anvendt som utgangsmateriale, ble fremstilt som følger:

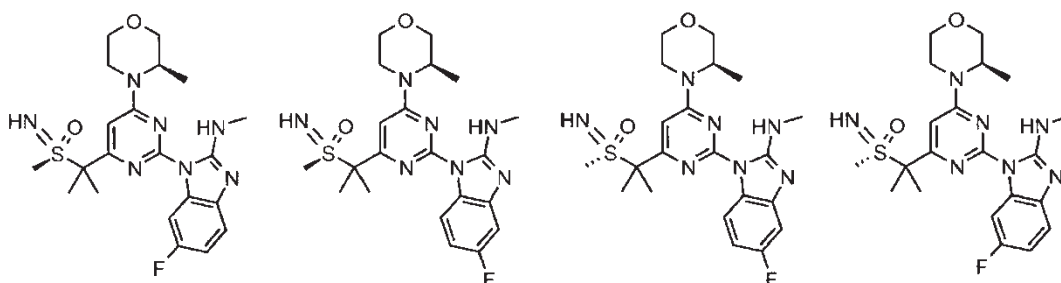
(a) Metyljodid (4,70 ml, 75,09 mmol) ble tilsatt til (R)-4-(2-klor-6-((R)-metylsulfinylmetyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (5,44 g, 18,77 mmol), tetraoktylammoniumbromid (1,026 g, 1,88 mmol) og natriumhydroksid (49,6 ml, 938,64 mmol) i metyl-THF (110 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved RT i 18 timer. Reaksjonsblandingene ble fortynnet med vann (250 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet på silikagel (10 g). Det resulterende pulveret ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi (R)-4-(2-klor-6-(2-((R)-metylsulfinyl)propan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (3,10 g, 52 %); ¹H NMR (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 og 319,98.

b) Jodbenzendiacetat (2,77 g, 8,59 mmol) ble tilsatt til en blanding av (3R)-4-(2-klor-6-(2-(metylsulfinyl)propan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,03 g, 3,24 mmol), (3R)-4-(2-klor-6-(2-((R)-metylsulfinyl)propan-2-yl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,7 g, 5,35 mmol), magnesiumoksid (1,385 g, 34,36 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (1,942 g, 17,18 mmol) og rodium-(II)-acetatdimer (0,095 g, 0,21 mmol) i DCM (72 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved RT i 70 timer. Ytterligere magnesiumoksid (0,69 g, 17,18 mmol), jodbenzendiacetat (1,38 g, 4,30 mmol), 2,2,2-trifluoracetamid (0,97 g, 8,59 mmol) og rodium-(II)-acetatdimer (0,048 g, 0,105 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved RT i 18 timer. Reaksjonsblandingene ble filtrert gjennom Celite og deretter konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 20 til 50 % EtOAc i heptan. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi en omtrentlig 4.3:1-blanding av R:S N-[(2-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}propan-2-yl)(metyl)oksido- λ 6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (1,705 g, 46 %); ¹H NMR (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.

Eksempel 5.03, eksempel 5.04, eksempel 5.05 og eksempel 5.06

6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin, 5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin, 5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og 6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

[0237]



[0238] Cesiumkarbonat (5,01 g, 15,39 mmol) ble tilsatt til en omtrentlig 4,3:1-blanding R:S-isomerer av N-[(2-{2-klor-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-4-yl}propan-2-yl)(metyl)oksido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifluoracetamid (1,10 g, 2,56 mmol), natriummetansulfinat (0,262 g, 2,56 mmol) og 6-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,720 g, 4,36 mmol) i DMA (16 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (100 ml), og vasket sekvensielt med vann (100 ml), vann (100 ml), og mettet saltløsning (100 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og deretter fordampet. Resten ble renset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, og resten ble renset ved preparativ kiral SFC på en 5 µm Chiracel OJ-H SFC (250 mm x 10 mm) kolonne, under eluering med CO₂:MeOH + 0,5 N, NDMEA 90:10 som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: 6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (198 mg, 17 %) som den første eluerende forbindelse; ¹H NMR (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, q); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 462,51. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂: MeOH:N,NDMEA 90:10:0,5)

Rf, 5,56 98,9 % og tittelforbindelsen: 5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (61 mg, 5 %) som den fjerde eluerende forbindelse;

¹H NMR (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, q); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 462,53. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N,NDMEA 90:10:0,5) Rf, 10,29 96,3 %.

[0239] Fraksjonene som inneholdt de andre og tredje elueringsmiddelforbindelsene ble rensset ved preparativ kiral SFC på en 5 µm Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N, NDMEA 85:15:0,5 som elueringsmiddel.

Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: 5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (106 mg, 9 %) som den andre eluerende forbindelse; ¹H NMR (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, q); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 462,53. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N,NDMEA 85:15:0,5) Rf, 10,94 98,9 %.

[0240] Fraksjonene som inneholdt den første eluerende forbindelse ble rensset på nytt ved preparativ kiral SFC på en 5 µm Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N, NDMEA 85:15:0,5 som elueringsmiddel. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: 6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (12 mg, 1 %); ¹H NMR (400 MHz, 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, q); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 462,53. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N,NDMEA 85:15:0,5) Rf, 7,47 88,4 %.

[0241] 6-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin, anvendt som utgangsmateriale, kan fremstilles som følger:

a) 4-fluorbenzen-1,2-diamin (2 g, 15,86 mmol) ble løst i THF (49,4 ml) og 1,1'-karbonyldiimidazol (2,83 g, 17,44 mmol) ble tilsatt ved RT. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved RT. Til dette ble det tilsatt konsentrert ammonium-løsning (1,5 ml) og blandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter fortynnet med vann (100 ml). Det resulterende faststoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket

med vann, etterfulgt av Et₂O og deretter tørket under vakuum for å gi 5-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on (1,250 g, 52 %); ¹H NMR (400 MHz, 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.

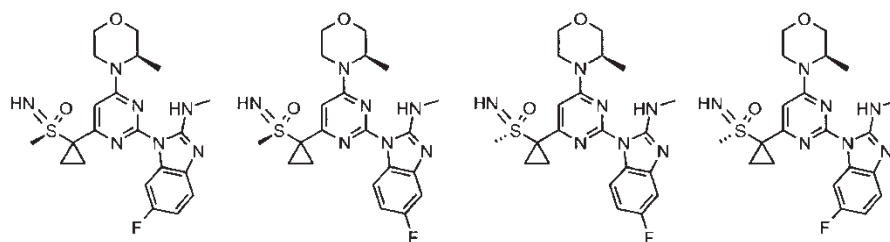
b) En løsning av 5-fluor-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on (1,25 g, 8,22 mmol) i fosforoksyklorid (25,2 ml, 270,34 mmol) ble oppvarmet i 18 timer ved 100 °C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og overskytende POCl₃ ble fordampet under vakuum. Resten ble nøytralisert med mettet NaHCO₃-løsning (10 ml) og ekstrahert med EtOAc (3x 20 ml). Den organiske fasen ble vasket med saltløsning og deretter tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi 2-klor-6-fluor-1H-benzo[d]imidazol (1,146 g, 82 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 7,09 (1H, ddd), 7,36 (1H, dd), 7,53 (1H, dd); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 171,34.

c) 2-klor-6-fluor-1H-benzo[d]imidazol (1,146 g, 6,72 mmol) ble tilført til høytrykksautoklaven PV10832 (Parr 160 ml) med metylamin 40 % EtOH-løsning (50 ml, 6,72 mmol) og forseglet på sin vogn, og den resulterende løsningen ble oppvarmet til 160 °C i høytrykksblastcelle 60 i 16 timer. Trykket i autoklaven nådde 13 bar. Reaksjonsblandingen ble fordampet og resten ble løst i MeOH og tilsatt til en SCX-kolonne. Det ønskede produktet ble eluert fra kolonnen ved hjelp av 7M NH₃:MeOH. Fraksjonene som inneholdt produktet ble fordampet, og resten ble rensed ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0-10 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet for å gi 6-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (0,707 g, 64 %); ¹H NMR (400 MHz, 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.

Eksempel 5.07, eksempel 5.08, eksempel 5.09 og eksempel 5.10

6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmotylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og 5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og 5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin og 6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin

[0242]



[0243] Cesiumkarbonat (9,28 g, 28,47 mmol) ble tilsatt til en omtrentlig 4:1-blanding av R:S-isomerer av (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,57 g, 4,75 mmol), natriummetansulfonat (0,484 g, 4,75 mmol) og 6-fluor-N-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-amin (1,332 g, 8,07 mmol) i DMA (23 ml). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 5 timer. Reaksjonsblanding ble filtrert. Reaksjonsblanding ble fortynnet med EtOAc (100 ml), og vasket sekvensielt med vann (100 ml), vann (100 ml), og mettet saltløsning (100 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet. Resten ble renset ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet, og resten ble deretter renset ved preparativ kiral SFC på en 5 µm Chiralcel OJ-H (20 mm x 250 mm) kolonne ved å anvende CO₂:MeOH:N,N DMEA 90:10:0,5 som elueringsmiddel. Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelsen ble fordampet for å gi tittelforbindelsen: 6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (225 mg, 10 %) som den første eluerende forbindelse; ¹H NMR (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, q); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 460,50. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonne-eluering med CO₂:MeOH:N,N DMEA 90:10:0,5) R_f, 7,70 99,9 %.

og tittelforbindelsen: 5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (142 mg, 7 %) som den andre eluerende forbindelse; ¹H NMR (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, q); *m/z*: (ES⁺) MH⁺, 460,50. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N,N DMEA 90:10:0,5) R_f, 10,59 99,8 %.

og tittelforbindelsen: 6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (36,5 mg, 2 %) som den tredje eluerende forbindelse; ¹H NMR (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, q); m/z : (ES⁺) MH⁺, 460,50. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N,NDMEA 90:10:0,5) R_f, 12,72 97,4 %.

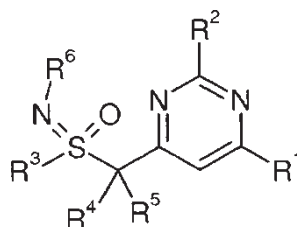
og tittelforbindelsen: 5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin (80 mg, 4 %) som den fjerde eluerende forbindelse; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) 1,27 (3H, d), 1,43-1,51 (2H, m), 1,55 - 1,63 (1H, m), 1,72 - 1,83 (1H, 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, q); m/z : (ES⁺) MH⁺, 460,50. Kiral SFC: (Berger Minigram, 5 µm Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) kolonneeluering med CO₂:MeOH:N,NDMEA 90:10:0,5) R_f, 25,03 99,5 %.

[0244] 4:1-blandingen av R:S-isomerer av (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin, anvendt som utgangsmateriale, ble fremstilt som følger:

Natriumhydroksid (50 %, 80 ml, 1496,99 mmol) ble tilsatt til en omtrentlig 4:1 1-blanding av R:S-isomerer av (3R)-4-(2-klor-6-(S-metylsulfonimidoylmetyl)-pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (10 g, 24,95 mmol), 1,2-dibrometan (8,60 ml, 99,80 mmol) og tetraoktylammoniumbromid (1,364 g, 2,49 mmol) i metyl-THF (500 ml) ved 20 °C under nitrogen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 20 °C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metyl-THF (500 ml) og det vandige laget separert. Blandingen ble fortynnet videre med EtOAc (1000 ml) og vasket med vann (1500 ml). Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet. Resten ble rensert ved flashkromatografi på silika, under eluering med en gradient av 0 til 5 % MeOH i DCM. De rene fraksjonene ble fordampet til tørrhet for å gi en omtrentlig 4:1-blanding av R:S-isomerer av (3R)-4-(2-klor-6-(1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl)pyrimidin-4-yl)-3-metylmorfolin (1,570 g, 19 %); ¹H NMR (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.

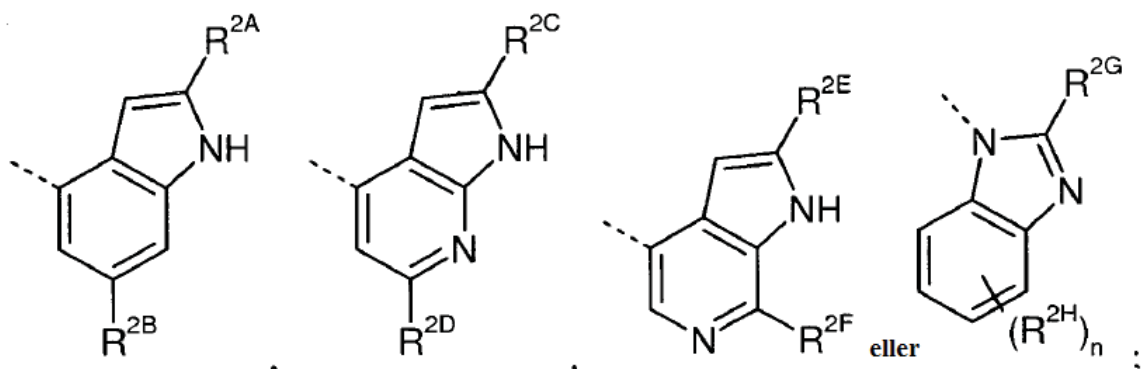
P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av formel (I):



(I)

der:

 R^1 er valgt fra morfolin-4-yl og 3-metylmorfolin-4-yl; R^2 er n er 0 eller 1; R^{2A} , R^{2C} , R^{2E} og R^{2F} hver uavhengig er hydrogen eller metyl; R^{2B} og R^{2D} hver uavhengig er hydrogen eller metyl; R^{2G} er valgt fra $-NHR^7$ og $-NHCOR^8$; R^{2H} er fluor; R^3 er metyl; R^4 og R^5 er hver uavhengig hydrogen eller metyl, eller R^4 og R^5 sammen med atomet til hvilket de er bundet, danner ringen A;**Ring A** er et C_{3-6} -sykloalkyl eller en mettet 4-6-leddet heterosyklisk ring som

inneholder ett heteroatom valgt fra O og N;

 R^6 er hydrogen; R^7 er hydrogen eller metyl; R^8 er metyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

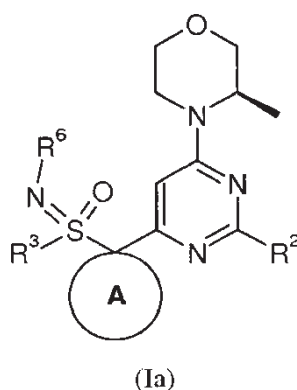
2. Forbindelse ifølge krav 1, der R^4 og R^5 sammen med atomet som de er bundet til, danner ringen A, og ring A er et C_{3-6} sykloalkyl eller en mettet 4-6-leddet heterosyklisk ring som inneholder ett heteroatom valgt fra O og N.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, der ring A er en syklopropyl-, tetrahydropyranyl- eller piperidinylling.

4. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, der R^{2A} er hydrogen; R^{2B} er hydrogen; R^{2C} er hydrogen; R^{2D} er hydrogen; R^{2E} er hydrogen; og R^{2F} er hydrogen.

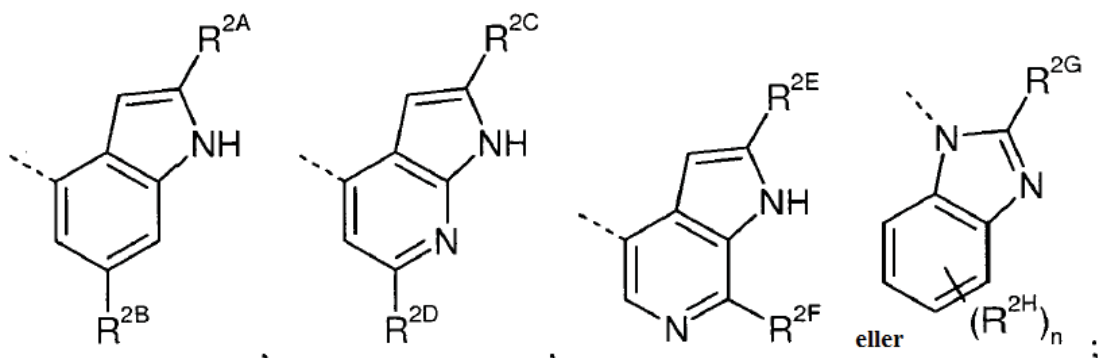
5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, der R^1 er 3-metylmorfolin-4-yl.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, der forbindelsen av formel (I) er en forbindelse av formel (Ia)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne.

7. Forbindelse ifølge krav 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, der:
Ring A er en syklopropylring;
 R^2 er



n er 0 eller 1;

R^{2A} er hydrogen;

R^{2B} er hydrogen;

R^{2C} er hydrogen;

5 **R^{2D}** er hydrogen;

R^{2E} er hydrogen;

R^{2F} er hydrogen;

R^{2G} er -NHR⁷;

R^{2H} er fluor;

10 **R³** er en metylgruppe;

R⁶ er hydrogen; og

R⁷ er hydrogen eller metyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 **8.** Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen av formel (I) er valgt fra hvilken som helst av:

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[(R)-S-metylsulfonimidoyl)metyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

20 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin;

N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

25 N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-indol;

30 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-indol;

1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]-pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

35 4-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-1-(S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl}pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin;

N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

5 N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((S)-S-metylsulfonimidoyl)tetrahydro-²H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

10 N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((R)-S-metylsulfonimidoyl)tetrahydro-²H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[4-((S)-S-metylsulfonimidoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-indol;

4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

15 4-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

20 5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

5-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

6-fluor-N-metyl-1-{4-[1-metyl-1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)etyl]-6-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

25 6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin;

30 5-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin; og

6-fluor-N-metyl-1-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)-syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-benzimidazol-2-amin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv.

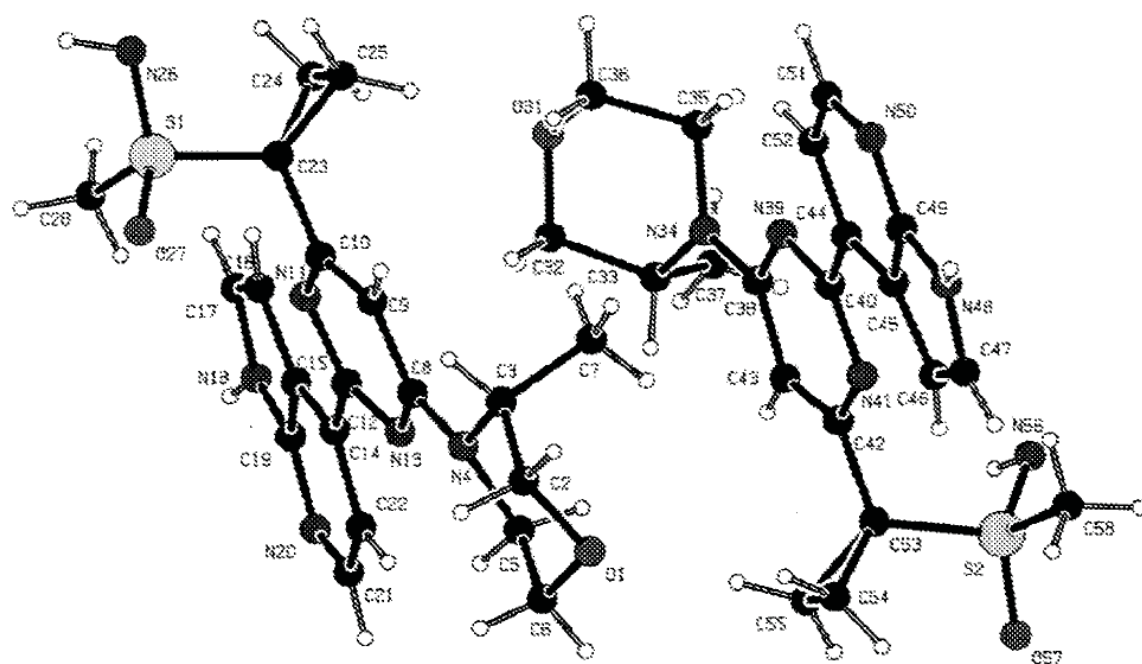
35 9. Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen av formel (I) er 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((S)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl]pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin.

10. Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen av formel (I) er 4-{4-[(3R)-3-metylmorfolin-4-yl]-6-[1-((R)-S-metylsulfonimidoyl)syklopropyl] pyrimidin-2-yl}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin.

5 **11.** Forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge hvilket som helst av ett eller flere av kravene 1 til 10 for anvendelse i behandlingen av kreft.

10 **12.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, ifølge ett hvilket som helst eller flere av kravene 1 til 10 i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel adjuvans, fortynningsmiddel eller bærer.

15 **13.** Anvendelsen av en forbindelse av formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10 i fremstilling av et medikament for anvendelse ved forebygging eller behandling av de tumorene som er sensitive for hemming av ATR-kinase.

**Figur 1**