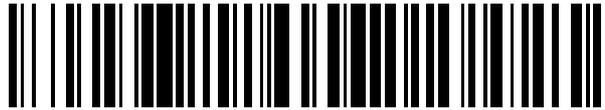


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 499**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2010 E 10748211 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.05.2014 EP 2470526**

54 Título: **Compuestos y composiciones que son inhibidores de la proteína quinasa**

30 Prioridad:

28.08.2009 US 238073 P

11.03.2010 US 313039 P

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

09.09.2014

73 Titular/es:

**IRM LLC (50.0%)
131 Front Street P.O. Box HM 2899
Hamilton HM LX, BM y
NOVARTIS AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HUANG, SHENLIN;
JIN, XIANMING;
LIU, ZUOSHENG;
POON, DANIEL;
TELLEW, JOHN;
WAN, YONGQIN;
WANG, XING y
XIE, YONGPING**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 492 499 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones que son inhibidores de la proteína quinasa

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las solicitudes provisionales de los Estados Unidos 61/238.073, presentada el 28 de agosto de 2009 y 61/313.039, presentada el 11 de marzo de 2010.

10 Antecedente de la invención**Campo de la invención**

15 La invención proporciona una clase de compuestos novedosa, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos de utilizar dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados a una actividad quinasa anómala o no regulada, especialmente a enfermedades o dolencias que implican una activación anómala de B-Raf.

20 Antecedentes

20 Las proteínas quinasas representan una importante familia de proteínas, que desempeñan un papel fundamental en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y que mantienen el control del funcionamiento celular. Una lista parcial no limitativa de estas quinasas incluye: quinasas del receptor de la tirosina, tales como la quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento de los nervios, 25 trkB, Met, y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3; quinasas no del receptor de tirosina tales como Abl y la quinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bmx y c-src; y serina/treonina quinasas tales como B-Raf, sgk, quinasas MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2a, SAPK2p y SAPK3. Se ha observado actividad quinasa anómala en muchas patologías incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos, así como en enfermedades que proceden de una activación inadecuada de los sistemas nervioso e inmune.

30 Los novedosos compuestos de la presente invención inhiben la actividad de B-Raf o de sus formas mutantes (por ejemplo V600E) y, por lo tanto, se espera que el compuesto sea útil en el tratamiento de enfermedades asociadas a B-Raf,

35 El documento WO 2008/045627 describe un compuesto que comprende una estructura ((3-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino para su uso como inhibidor de la quinasa.

Sumario de la invención

40 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo a como se relaciona en la reivindicación 1.

45 En una realización, el compuesto es N-[(2S)-1-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo.

50 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida; N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida; y N-[5-cloro-3-(4-{2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-fluorofenil] metanosulfonamida

55 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer o el segundo aspecto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 En algunas realizaciones, el excipiente se selecciona del grupo que consiste en almidón, almidón de patata, almidón de tapioca, pasta de almidón, almidón de maíz, azúcares, gelatina, gomas naturales, gomas sintéticas, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma guar, celulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona, talco, carbonato de calcio, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, agar-agar, carbonato de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, poliacrilina potasio, glicolato de almidón 65 sódico, arcillas, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, laurilsulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja, estearato de cinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laurato de etilo, sílice, y sus combinaciones.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional, que se puede seleccionar entre un compuesto antineoplásico, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo, y un agente antiinflamatorio.

- 5 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con el primer o segundo aspecto o una composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto para su uso en un método para tratar el cáncer.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto del primero o segundo aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

- 10 En algunas realizaciones, el cáncer a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de pulmón, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas del ovario, ojo, hígado, tracto biliar, y sistema nervioso.

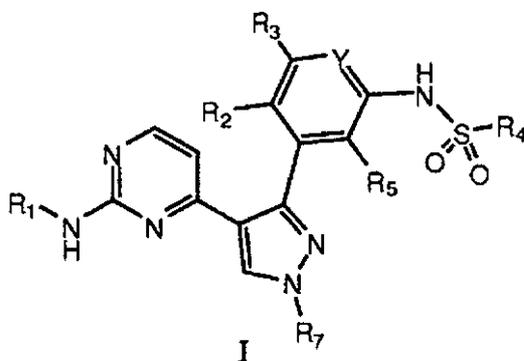
- 15 En algunas realizaciones del cuarto y quinto aspecto, el método o el uso comprende adicionalmente administrar al sujeto un agente terapéutico adicional, opcionalmente cuando el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la quinasa Raf diferente o un inhibidor de MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, proteína quinasa C, una quinasa MAP, una quinasa MAPK, o ERK, y el agente terapéutico adicional se administra al sujeto en forma paralela con el compuesto.

- 20 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional comprende un fármaco antineoplásico, un medicamento contra el dolor, un antiemético, un antidepresivos o un agente antiinflamatorio; o bien el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la quinasa Raf diferente o un inhibidor de MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, proteína quinasa C, una quinasa MAP, una quinasa MAPK, o ERK; o bien el agente terapéutico adicional es un inhibidor de MEK seleccionado de: AS703026; MSC1936369B; GSK1120212; AZD6244; PD-0325901; ARRY-438162; RDEA119; GDC0941; GDC0973; TAK-733; RO5126766; y XL-518.

- 25 En algunas realizaciones, el compuesto es para tratar una dolencia mediada por la quinasa Raf, opcionalmente donde la quinasa Raf es una quinasa mutante Raf tal como b-Raf(V600E).

30 Descripción detallada de la invención

Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula I:



- 35 en los que:

- 40 Y se selecciona de N y CR₆;
 R₁ se selecciona entre hidrógeno, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b}; donde cada X₁ es independientemente alquileo C₁₋₄; y X₂ tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de hidrógeno sustituidos por un grupo seleccionado entre hidroxilo, halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ halosustituido; X₂ se selecciona entre un enlace y alquileo C₁₋₄; cada R_{8a} y R_{8b} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halo-sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo y heterocicloalquilo C₃₋₈; donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de R_{8a} o R_{8b} está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales seleccionados independientemente entre amino, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halosustituido y alcoxi C₁₋₄ halosustituido; con la condición de que R_{8b} no es hidrógeno cuando R₁ se selecciona de -X₁NRC(O)OR_{8b} y -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b};
 50 R₂, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno; halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ halosustituido; con la condición de que cuando R₅ es flúor y R₁ se selecciona entre hidrógeno, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁R_{8a}C(O)X₂OR_{8b} and -X₁NR_{8a}(O)₀₋₂R_{8b}, R₃ y R₆ no son ambos hidrógeno;

R₄ se selecciona de -R₉ y -NR₁₀R₁₁; donde R₉ se selecciona alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo; donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ halosustituido; y R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y R₉; R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅ y heterocicloalquilo C₃₋₅; donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₇ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ halosustituido; y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, los tautómeros, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros; y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos) de dichos compuestos.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en premezcla con uno o más excipientes adecuados.

También se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad en un animal en donde la inhibición de la actividad quinasa, especialmente la actividad B-Raf, puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de las enfermedades, donde el método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en donde la actividad quinasa, especialmente la actividad B-Raf, especialmente el mutante B-raf (por ejemplo V600E), contribuye a la patología y/o la sintomatología de la enfermedad.

También se describe en el presente documento un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula I y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: La Figura 1 ilustra que la adición de una molécula pequeña inhibidora de MEK puede invertir la señalización inducida por ERK, el crecimiento celular y la transformación ocasionada por un inhibidor de molécula pequeña de Raf.

Definiciones

"Alquilo" como grupo y como elemento estructural de otros grupos, por ejemplo como alquilo halosustituido y alcoxi, puede ser de cadena tanto lineal como ramificada. Alcoxi ₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi, y similares. Alquilo -C₁₋₄ halosustituido significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado) donde cualquiera de los átomos de hidrógeno se puede sustituir por un halógeno. Por ejemplo, alquilo -C₁₋₄ halosustituido puede ser trifluorometilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares. De igual forma, alquilo C₁₋₆ hidroxisustituido significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado) donde cualquiera de los átomos de hidrógeno se puede sustituir por un hidroxilo. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ hidroxisustituido incluye 2-hidroxietilo, y similares. De igual forma, alquilo C₁₋₆ cianosustituido significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado) donde cualquiera de los átomos de hidrógeno se puede sustituir por un ciano.

"Arilo" significa un conjunto de anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado que incluye de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. "Arieno" significa un radical divalente derivado de un grupo arilo.

"Cicloalquilo" significa un conjunto de anillo policíclico monocíclico, bicíclico condensado o provisto de un puente, saturado o parcialmente insaturado que incluye el número de átomos indicado. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

"Heteroarilo" es como se ha definido para arilo anteriormente, donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzoimidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, tal como se ha definido en la presente solicitud, siempre que uno o más de los átomos de carbono en el anillo indicados se hayan sustituido por un resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo de C₃₋₈ tal como se utiliza en la presente solicitud para describir compuestos de la invención que incluyen 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, tiomorfolino, imidazolidin-2-ona, tetrahidrofurano, piperazina, 1,3,5-tritiano, pirrolidina, pyrrolidinil-2-ona, piperidina, piperidinona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

"Halógeno", (o halo) representa cloro, flúor, bromo o yodo.

"pMEK" significa Mek fosforilado.

5 "pERK" significa ERK fosforilado.

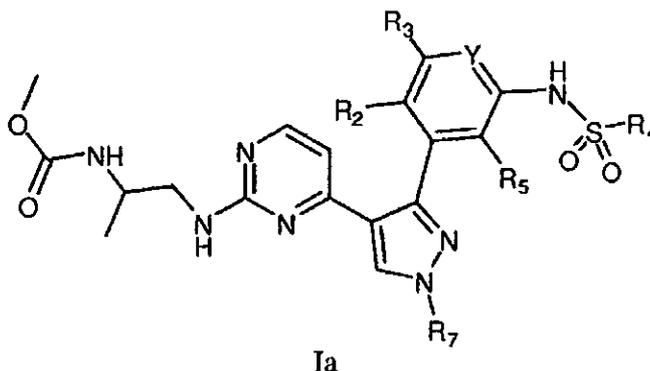
"Tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o eliminar una enfermedad y/o sus síntomas previstos.

10 Los compuestos de la invención se han nombrado mediante los generadores de nombre Chemdraw Ultra (Versión 10.0) y/o ChemAxon (JChem Versión 5.3.1.0).

15 La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con quinasas, especialmente enfermedades relacionadas con la quinasa B-Raf; por ejemplo, melanomas metastásicos, tumores sólidos, tumores cerebrales tal como glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer gástrico, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de ovario de bajo grado, y cáncer colorrectal.

20 También se describen en el presente documento, con referencia a los compuestos de Fórmula I, R_1 se selecciona de $-X_1R_{8a}$ y $-X_1NHC(O)OR_{8b}$; donde cada X_1 es independientemente alquilo C_{1-4} ; y X_1 tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de hidrógeno sustituidos por un grupo seleccionado entre hidróxi, halo, ciano, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halosustituido; donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; con la condición de que R_{8b} no es hidrógeno cuando R_1 es $-X_1NHC(O)OR_{8b}$;

25 También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula Ia,



30 en los que: Y se selecciona de N y CR₆; R₂, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno; halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} halosustituido; con la condición de que cuando R₅ es flúor y R₁ se selecciona entre hidrógeno, $-X_1R_{8a}$, $-X_1OX_2R_{8a}$, $-X_1C(O)NR_{8a}R_{8b}$, $-X_1NR_{8a}X_2R_{8b}$, $-X_1NR_{8a}C(O)X_2OR_{8b}$ y $-X_1NR_{8a}S(O)_{0-2}R_{8b}$, R₃ y R₆ no son ambos hidrógeno. R₄ se selecciona de $-R_9$ y $-NR_{10}R_{11}$; donde R₉ se selecciona alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-5} , arilo y heteroarilo; donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} halosustituido; y R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y R₉; y R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-5} y heterocicloalquilo C_{3-5} ; donde dicho alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₇ está opcionalmente sustituido con 1-3 radicales seleccionados independientemente entre halo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} halosustituido.

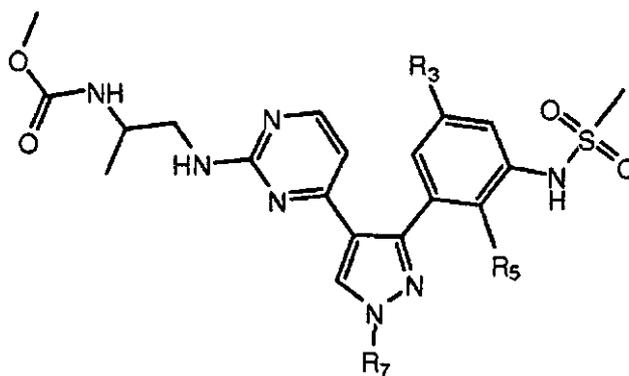
40 También se describen en el presente documento compuestos en los que R₄ es $-R_9$; donde R₉ se selecciona de alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-8} ; dicho alquilo o cicloalquilo de R₉ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 radicales independientemente seleccionados entre halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo.

45 También se describen en el presente documento compuestos en los que R₂ se selecciona entre hidrógeno y flúor; R₃ se selecciona entre cloro, flúor y metilo; R₅ se selecciona entre hidrógeno, de cloro y flúor; Y se selecciona de N y CR₆; y R₆ se selecciona entre hidrógeno y flúor.

50 También se describen en el presente documento compuestos seleccionados de:
 N-[(2S)-1-((4-[3-(3-cloro-5-metanosulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-[2-fluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;

- 5 N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- 10 N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-5-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- 15 N-[(2S)-1-({4-[3-(2,6-difluoro-3-metanosulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- 20 N-[(2S)-1-({4-[3-(2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- 25 N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfonamido]fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- 30 N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- 35 N-[(2S)-1-({4-[3-(3-fluoro-2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-3-etanosulfonamido-4,5-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-difluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[1-(propan-2-il)-3-(2,4,5-trifluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(3-etanosulfonamido-2,4-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-2-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-difluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(3-ciclopropanosulfonamido-2,5-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-3-ciclopropanosulfonamido-2-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula Ib:



Ib

- 40 en los que: R₃ se selecciona entre cloro, flúor y metilo; R₅ se selecciona entre flúor y cloro; y R₇ se selecciona entre etilo e isopropilo.

- 45 También se describen en el presente documento compuestos seleccionados de:
 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-difluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
- 50 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo.

- 5 amao de metilo;
 N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-metanosulfonamido-5-metilfenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamao de metilo;
 N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-3-meth-anesulfonamido-5-metilfenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propa
 5 n-2-il]carbamao de metilo;
 N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-5-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}ami-no)propa
 n-2-il]carbamao de metilo;
 N-[(2R)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pyrazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propa
 n-2-il]carbamao de metilo;
 10 N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-dicloro-3-metanosulfona-midofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]
 carbamao de metilo;
 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamao
 de metilo. y
- 15 También se describen en el presente documento compuestos seleccionados entre:
 N-[5-cloro-3-(4-{2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-fluorofenil]metanosulfonamida;
 N-{5-cloro-3-[4-(2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}pirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-fluorofenil}metanosulfo
 namida; N-(5-cloro-2-fluoro-3-{4-[2-(metilamino)pirimidin-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]fenil}metanosulfonamida;
 y N-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-5-cloro-2-fluorofenil }metanosulfonamida.
- 20 También se describen en el presente documento compuestos seleccionados de los ejemplos y tablas, más adelante.
- También se describen en el presente documento compuestos intermedios seleccionados entre:
 3-Bromo-5-cloro-2-fluoroanilina; éster terc-butílico del ácido ciano-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-acético;
 25 1-Isopropil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina; 2-((2-Bencilideno-1-etilhidrazinil)metileno)-malononitrilo;
 1-(3-Amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etanona; 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etanona;
 1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona; 1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona;
 3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona;
 3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona;
 30 3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona;
 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina; 4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina; 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ol;
 2-cloro-4-(3-io-do-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidina;
 (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilami-no)propan-2-ilcarbamao de metilo;
 35 (R)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamao de metilo;
 (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamao de terc-butilo;
 3-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo;
 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-metilpirimidin-2-amina;
 N¹-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina;
 40 N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida; 3-Fluoro-4-yodopiridin-2-amina; 3-cloro-4-yodopiridin-2-amina;
 3-Bromo-2,5,6-trifluoroanilina; 2,4-Dibromo-3,6-dicloroanilina; 3-bromo-2-cloro-5-metilnilina;
 3-bromo-2,5-difluoro-anilina; Ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico; 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamao de
 terc-butilo; 3-bromo-2-fluoro-5-metilfenilcarbamao de terc-butilo;
 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamao de terc-butilo;
 45 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamao de terc-butilo;
 N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida;
 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;
 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina;
 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina;
 50 2,5-dicloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina;
 2-cloro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina;
 2-fluoro-5-metil-3-(4,4,5,5-te-trametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamao de terc-butilo;
 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina;
 2,3,6-trifluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina;
 55 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina;
 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; y
 3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

60 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables. Una variación isotópica de un compuesto de la invención, o una de sus
 sales farmacéuticamente aceptables, se define como una donde al menos un átomo se ha sustituido por un átomo que
 tienen el mismo número atómico pero un número másico diferente del número másico que se encuentra habitualmente
 en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención y a sus sales
 farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno
 65 tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²³I. Algunas variaciones isotópicas de los compuestos de
 la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, las que incluyen un isótopo radiactivo tal

como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. En ejemplos concretos, los isótopos ^3H and ^{14}C se pueden utilizar por su facilidad de preparación y de detección. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como ^0H puede producir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, tal como una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar por lo general según procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas adecuadas de los reactivos adecuados.

Algunos inhibidores de Raf, además de aumentar la señalización de MEK y ERK en células B-Raf naturales, también inducen el crecimiento celular en líneas de células de cáncer y originan la transformación y el crecimiento en fibroblastos. La inducción de señalización en sentido descendente se había atribuido anteriormente a los bucles de retroalimentación de la ruta Raf publicados. Sin embargo, la inducción de pMEK y pERK puede tener lugar minutos después del tratamiento con el inhibidor de Raf, incluso antes de los eventos de fosforilación de retroalimentación notificados hayan sido observados en B-Raf y C-Raf. La inducción de la señalización y del crecimiento celular se produce, ambos, según un modelo bifásico, donde bajas concentraciones de compuesto (0,01-0,1 mM) producen la máxima inducción, y las concentraciones de compuesto más altas (1-10 mM) producen una inducción menos intensa. Dicho modelo bifásico también se observa en ensayos bioquímicos con B-Raf o C-Raf purificadas de tipo natural y sugieren un mecanismo implicado en la interacción entre las dos subunidades de señalización. Además, la dimerización de Raf puede regular pMEK en exceso, no mediante trans-fosforilación de las moléculas de Raf, presumiblemente mediante una activación conformacional de la quinasa. Consistente con dicho modelo, el tratamiento con el inhibidor de Raf induce la formación del dímero B-Raf/C-Raf en células. Además, la desactivación de A-Raf o B-Raf con siARN no elimina la inducción del inhibidor de Raf por pMEK y pERK, y la desactivación de C-Raf solo disminuye ligeramente la inducción. Notablemente, la desactivación de K-Ras en células mutantes para K-Ras también solo disminuye ligeramente la inducción, lo que implica que este efecto no está mediado de forma primaria por Ras. En su conjunto, los datos sugieren un modelo donde la unión del inhibidor a una molécula Raf induce la dimerización y la activación conformacional de una molécula Raf compañera en el dímero. Esto puede explicar por qué los tumores con Raf de tipo natural y los tumores mutantes para Ras son insensibles a inhibidores de la quinasa Raf selectivos, y también debería tener implicaciones importantes para la toxicidad, ya que la inducción de una fuerte señalización mitótica podría conducir a la hiperproliferación de tejidos normales. La comprensión del mecanismo de inducción del inhibidor de Ras podría llevar al diseño de inhibidores mejorados.

La adición de un inhibidor de MEK combinado con un inhibidor de Raf conduce a una inhibición significativa de la señalización de ERK y, en consecuencia, a una disminución en la proliferación y transformación celular. Puesto que los tratamientos con el inhibidor de MEK en solitario han ocasionado toxicidades limitantes de la dosis en el escenario clínico, una combinación de un inhibidor de Ras junto con un MEK puede representar una estrategia de tratamiento superior.

La presente invención también incluye combinaciones de los inhibidores de B-Raf descritos en la presente invención junto con otros agentes. En particular, la presente invención proporciona combinaciones con inhibidores MEK1/2. La Figura 1 ilustra que la adición de una molécula pequeña inhibidora de MEK puede invertir la señalización inducida por ERK, el crecimiento celular y la transformación ocasionada por un inhibidor de molécula pequeña de Raf. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I (compuesto 9 de la invención, concretamente: ((S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-il-carbamato de metilo) puede ocasionar una inducción en la proliferación celular, vista como una inhibición negativa en la Figura 1 de un ensayo *Cell Titer Glo* con células SW620. El eje Y muestra la inhibición negativa y positiva. Cada experimento se muestra como una serie de 9 diluciones en serie entre 10 y 0,002 (iM. El compuesto A1 (N-(4-metil-3-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-ilamino)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida) es un control, A3 es un inhibidor de MEK (PD0325901). El compuesto se ensayó en ausencia y presencia de 1 μM , 0,1 μM y 0,01 μM del inhibidor de MEK A3.

Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de las quinasa y, de este modo, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que las quinasa contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Los ejemplos de quinasa que quedan inhibidas por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento y contra las que son útiles los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, B-Raf, incluyendo formas mutantes de B-Raf.

La ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) media la actividad de numerosas moléculas efectoras que se coordinan para controlar la proliferación celular, la supervivencia, la diferenciación y la migración. La estimulación de las células mediante, por ejemplo, factores de crecimiento, citoquinas u hormonas da como resultado que las Ras asociadas a la membrana queden unidas a GTP y de esta forma se activen para reclutar Raf. Esta interacción induce la actividad quinasa de Raf, lo que ocasiona la fosforilación directa de MAPK/ERK (MEK), que a su vez fosforila la quinasa relacionada con la señal extracelular (ERK). A continuación, la ERK fosforilada activa una amplia gama de moléculas efectoras, por ejemplo, quinasa, fosfatasa, factores de transcripción y proteínas citoesqueléticas. Por lo tanto, la ruta de señalización Ras-Raf-MEK-ERK transmite señales desde los receptores en la

superficie de la célula hasta el núcleo y es esencial, por ejemplo, para la proliferación y supervivencia celular. La regulación de esta cascada de señalización se ve enriquecida adicionalmente por las múltiples isoformas de Ras (incluidas K-Ras, N-Ras y H-Ras), Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf/Raf-1), MEK (MEK-1 y MEK-2) y ERK (ERK-1 and ERK-2). Puesto que el 10-20 % de los cánceres humanos contienen mutaciones Ras oncogénicas y muchos cánceres humanos tienen activados receptores del factor de crecimiento, esta ruta es una diana ideal para intervención.

El papel esencial y la posición de Raf en muchas rutas de señalización se han demostrado en estudios mediante el uso de mutantes Raf desregulados e inhibidores dominantes en células de mamífero, y también en estudios que utilizan técnicas bioquímicas y genéticas para modelizar organismos. En el pasado, el interés por Raf como diana farmacológica antitumoral se centraba en su función como efector de Ras en sentido descendente. Sin embargo, hallazgos recientes han sugerido que Raf podría tener un papel prominente en la formación de determinados tumores sin necesidad de un alelo Ras oncogénico. En particular, se han identificado alelos activadores de B-Raf y de N-Ras en aprox. 70 % de los melanomas, 40 % del carcinoma de tiroides papilar, 30 % de carcinoma de ovario de grado bajo, y 10 % de los cánceres colorrectales. Las mutaciones en K-Ras se producen en aproximadamente un 90 % de los cánceres pancreáticos. La mayoría de las mutaciones B-Raf se encuentran en el dominio de la quinasa, donde una sola sustitución (V600E) represente como mínimo un 80 %. Las proteínas B-Raf mutadas activan la ruta Raf-MEK-ERK bien mediante una elevación en la actividad quinasa frente a MEK o mediante la activación de C-Raf.

Por lo tanto, el desarrollo de un inhibidor para la quinasa de B-Raf proporciona una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de muchos tipos de cánceres humanos, especialmente de melanomas metastásicos, tumores sólidos, tumores cerebrales tal como glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de pulmón; carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de ovario de bajo grado, y cáncer colorrectal. Se ha descrito que varios inhibidores de la quinasa Raf presentan eficacia en la inhibición de la proliferación de células tumorales, en ensayos in vitro e in vivo (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos números 6.391.636, 6.358.932, 6.037.136, 5.717.100, 6.458.813, 6.204.467, y 6.268.391). Otras patentes y solicitudes de patente sugieren el uso de inhibidores de la quinasa Raf para tratar la leucemia (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos con números 6.268.391, 6.204.467, 6.756.410, y 6.281.193; y las patentes de los Estados Unidos con números 20020137774 y 20010006975 ya abandonadas, o para tratar el cáncer de mama (véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos N^{ros} 6.358.932, 5.717.100, 6.458.813, 6.268.391, 6.204.467 y 6.911.446). Los datos demuestran que los inhibidores de la quinasa Raf pueden inhibir de forma significativa la señalización mediante la ruta MAPK, lo que ocasiona una disminución drástica de los tumores B-Raf (V600E).

Los compuestos de la presente invención inhiben los procesos celulares que implican la quinasa B-Raf bloqueando la cascada de señales en estas células cancerosas e induciendo finalmente la estasia y/o la muerte de las células.

De acuerdo con lo anterior, se describen en el presente documento usos médicos de los compuestos para prevenir o tratar el carcinoma de pulmón, cáncer de próstata, cáncer gástrico, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas del ovario, ojo, hígado, tracto biliar, y sistema nervioso. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

(véase, *Administración y composiciones farmacéuticas*"; más adelante).

Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida variará dependiendo del modo de administración, la dolencia concreta a tratar y el efecto deseado.

Administración de las composiciones farmacéuticas

Por lo general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, tanto de forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y estado de salud relativo del paciente, la potencia del compuesto utilizado así como de otros factores. Por lo general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios de forma sistémica con dosis diarias comprendidas entre aproximadamente 0,03 y 30 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada para al mamífero más grande, por ejemplo los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, administrada de forma conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral comprenden desde aproximadamente 1 a 500mg de principio activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en concreto por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable asociada con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional usando métodos de mezclado, granulación o revestimiento. Por ejemplo, las composiciones orales

5 pueden ser comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de calcio o magnesio y/o polietilenglicol para comprimidos también c) aglutinantes por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o incluir adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular en un preconcentrado en forma de microemulsión (MEPC). Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a 40 mg/ml en una mezcla de PEG400 al 56 %, cremophor EL al 29 % y ácido oleico al 15 %. La mezcla, sin un compuesto de Fórmula I, se prepara en primer lugar por un método de vortización/agitación. Se añade un compuesto de la invención y se utiliza la sonicación para dispersar el polvo en el vehículo. La mezcla se calienta a 80 °C en un baño de agua durante aproximadamente una hora con agitación, con sonicación, cada 15 minutos. Esta mezcla es estable física y químicamente a temperatura ambiente durante aproximadamente una semana.

20 Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir disolventes farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen forma de una venda que comprende un elemento de soporte, un depósito que contienen el compuesto opcionalmente junto con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, e implica asegurar el dispositivo a la piel. Las formulaciones para matrices transdérmicas también se pueden utilizar. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, son preferentemente disoluciones acuosas, pomadas, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Estas pueden incluir solubilizantes, estabilizantes, agentes de ajuste de la tonicidad, tampones y conservantes.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidad terapéuticamente eficaces junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, se pueden producir efectos sinérgicos con otros agentes antineoplásicos o antiproliferativos, por ejemplo, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, antiandrógenos, un agente antiangiogénesis, inhibidores de quinasa, inhibidor panquinasa o inhibidor del factor de crecimiento.

40 Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces junto con uno o más excipientes seleccionados entre almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, pasta de almidón, almidón de maíz, azúcares, gelatina, gomas naturales, gomas sintéticas, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma guar, celulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sódico, metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona, talco, carbonato de calcio, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, agar-agar, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poliacrilina potasio, glicolato de almidón sódico, arcillas, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, laurilsulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja, estearato de cinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laurato de etilo, sílice, y sus combinaciones.

50 Los compuestos de la invención se pueden administrar junto con un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional comprende un fármaco antineoplásico, un medicamento contra el dolor, un antiemético, un antidepresivo o un agente antiinflamatorio. Además, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la quinasa Raf diferente o un inhibidor de MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, proteína quinasa C, una quinasa MAP, una quinasa MAPK, o ERK y se administra al sujeto en paralelo con un compuesto de la invención.

55 Por ejemplo, La adición de un inhibidor de MEK combinado con un inhibidor de Raf conduce a una inhibición significativa de la señalización de ERK y, en consecuencia, a una disminución en la proliferación y transformación celular. Puesto que los tratamientos con el inhibidor de MEK en solitario han ocasionado toxicidades limitantes de la dosis en el escenario clínico, una combinación de un inhibidor de Ras junto con un MEK representa una estrategia de tratamiento superior. Los ejemplos de inhibidores MEK son AS703026 (EMD Serono); MSC1936369B (EMD Serono); GSK1120212 (GlaxoSmithKline); AZD6244 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); PD-0325901 (Pfizer); ARRY-438162 (Array BioPharma); RDEA119 (Ardea Biosciences, Inc.); GDC0941 (Genentech), GDC0973 (Genentech); TAK-733 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.); RO5126766 (Hoffmann-La Roche); y XL-518 (Exelixis).

65 En otra realización de la invención se encuentran combinaciones y métodos para tratar el cáncer que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del Sumario de la invención (inhibidor Raf) y al menos un inhibidor

de la proteína quinasa MEK.

Cuando los compuestos de la invención se administran junto con otros tratamientos, las dosificaciones de los compuestos administrados simultáneamente variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de fármaco adicional utilizado, del fármaco específico utilizado, o de la dolencia a tratar, y así sucesivamente.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención tal como se ha descrito en el presente documento, en forma de libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un agente adicional. El kit puede incluir instrucciones para su administración.

Se entiende que los términos "administración simultánea" o "administración combinada" o similares utilizados en el presente documento abarcan la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y están previstos para incluir pautas de tratamiento donde los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

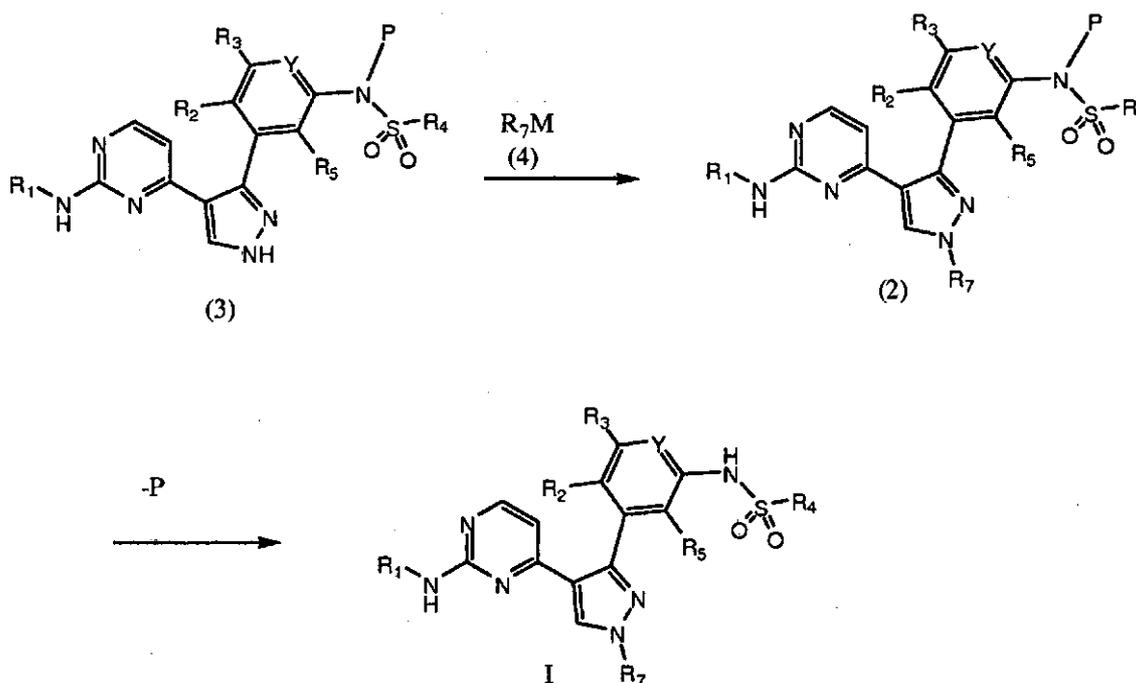
El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento significa un producto que es el resultado de la mezcla o la combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un agente adicional, se administran ambos a un paciente de manera simultánea en forma de una única entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I y un agente adicional, se administran ambos a un paciente como entidades independientes tanto de manera simultánea, como de forma paralela o secuencial sin límites de tiempo especificados, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a un tratamiento de tipo cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

Procedimientos para preparar compuestos de la invención

La presente invención también incluye procedimientos para preparar compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales activos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los Compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción I:

Esquema de reacción I

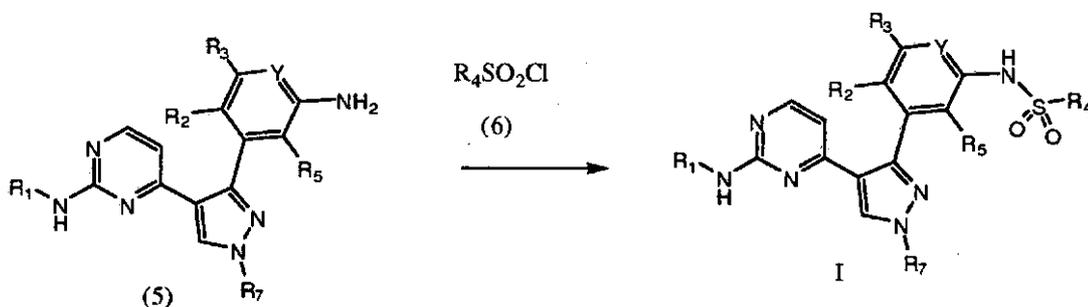


donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , e Y son como se han definido en el Sumario de la invención, P es un grupo protector adecuado (por ejemplo, MEM, MOM, SEM, R_4SO_2 , y similares), y M es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y similares). Un compuesto de fórmula I se puede sintetizar por eliminación del grupo protector P de un compuesto de Fórmula 2 (por ejemplo, por tratamiento con un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno en presencia de un disolvente prótico tal como metanol o agua cuando P es MEM, MOM, o SEM; o por tratamiento con una solución acuosa o metanólica de carbonato de sodio o de potasio, opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como tolueno, cuando P es un segundo grupo sulfonilo R_4SO_2).

Los compuestos de Fórmula 2 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 3 con un agente alquilante de Fórmula 4 en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, DMSO, y similares) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares). La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 150 °C y puede tardar aproximadamente 24 horas en completarse. La mezcla de reacción opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente para eliminar los posibles grupos protectores.

Los Compuestos de Fórmula I también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción II;

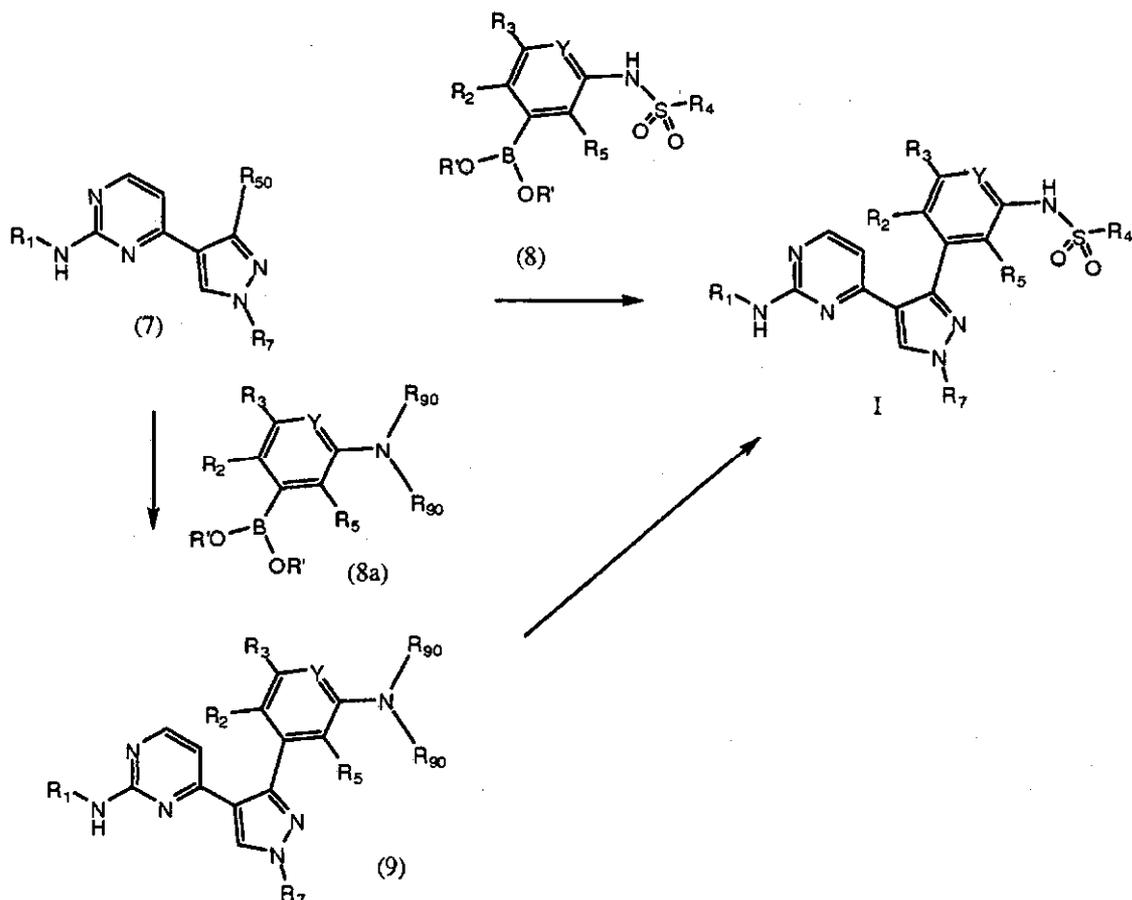
Esquema de reacción II



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Y son como se han definido en el Sumario de la invención. Un compuesto de Fórmula I se puede sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con un reactivo sulfonilante de Fórmula 6 en presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina, trietilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, y similares) y una base adecuada (tal como piridina, diclorometano, 2-metilTHF, y similares). La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C y puede tardar aproximadamente 24 horas en completarse. La mezcla de reacción opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente para eliminar los posibles grupos protectores. En algunos casos, el reactivo sulfonilante puede reaccionar dos veces para producir un derivado de bis-sulfonilo. En este caso, el compuesto de bis-sulfonilo se puede convertir en un compuesto de Fórmula a por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, o carbonato de sodio o de potasio) en presencia de un disolvente prótico tal como metanol o agua, opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como 2-metilTHF. La reacción tiene lugar a un intervalo de temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C y puede tardar aproximadamente 24 horas en completarse.

Los Compuestos de Fórmula I también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción III:

Esquema de reacción III

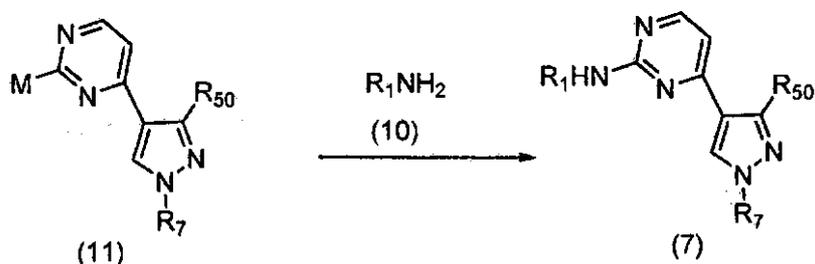


- 5 donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e Y son como se han definido en el Sumario de la invención, R₅₀ es un grupo saliente (por ejemplo, yodo, bromo, cloro, trifluorometanosulfoniloxi, y similares), cada R' puede ser, por ejemplo hidrógeno, metilo y similares, o los dos grupos R' se pueden unir entre sí para formar un éster de boronato cíclico. Cada uno de los dos grupos R₉₀ puede ser hidrógeno, o los dos grupos R₉₀, en su conjunto, pueden representar un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, un R₉₀ puede ser hidrógeno y el otro puede ser BOC). Un compuesto de Fórmula la se puede sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 7 con un compuesto de Fórmula 8 en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfinapaladio)(0) o PdCl₂(dppf), un disolvente adecuado (por ejemplo, DME, dioxano, tolueno, etano y similares) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio anhidro o una solución acuosa de carbonato de sodio, y similares). La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 120 °C y puede tardar aproximadamente 24 horas en completarse. La mezcla de reacción opcionalmente se hace reaccionar adicionalmente para eliminar los posibles grupos protectores.

Un compuesto de Fórmula 1 también se puede preparar mediante un protocolo de reacción de Suzuki similar donde un compuesto de Fórmula 7 reacciona con un compuesto de Fórmula 8a para generar un compuesto de Fórmula 9. Tras la desprotección de los grupos R₉₀, una reacción de sulfonilación, como la descrita en el Esquema de reacción II, genera un compuesto de Fórmula la

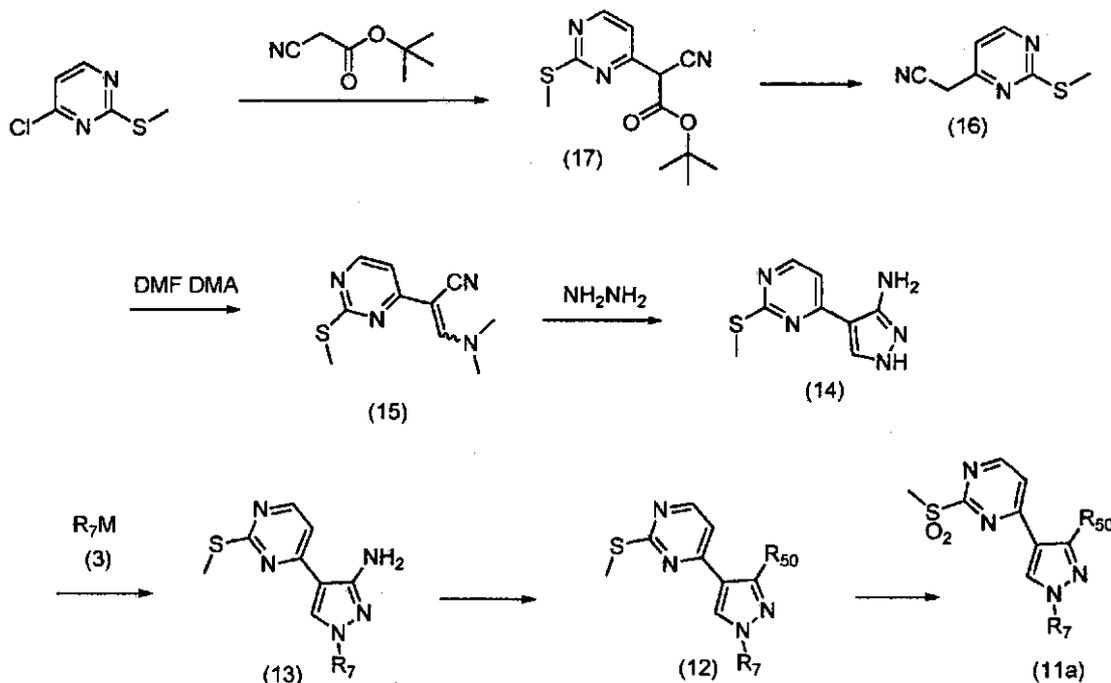
Un experto en la materia apreciará que otras reacciones de acoplamiento con organometálicos, por ejemplo, usando reactivos de estaño (acoplamiento de Stille) o reactivos de cinc (acoplamiento de Negishi), también se podrían emplear en lugar del acoplamiento de Suzuki usando los reactivos de boro descritos en el Esquema de reacción III.

Los Compuestos de Fórmula 7 se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción IV:

Esquema de reacción IV

5 En este caso, M es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonylo, y similares), R₅₀ es un grupo saliente (por ejemplo, yodo, bromo, cloro, trifluorometanosulfonyloxi, y similares), y R₇ es tal como se define en el Sumario de la Invención. Un compuesto de Fórmula 7 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 10 de amina con un compuesto de Fórmula 11. La reacción se realiza en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio, y similares) en una base adecuada (tal como isopropanol, DMSO, NMP, o dioxano a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 120 °C. En algunos casos, se pueden llevar a cabo posteriormente transformaciones del grupo R₁ recientemente introducido para conseguir el grupo R₁ final deseado.

15 Los compuestos de Fórmula 11a, que son un subconjunto de los compuestos de Fórmula 11 en los que M es metanosulfonylo, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción V:

Esquema de reacción V

20 donde R₇ y R₅₀ son como se han definido en el Sumario de la invención. Un compuesto de Fórmula 11a se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 12 con un sistema oxidante adecuado (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente de diclorometano, u Oxone™ en metanol acuoso, y similares), a una temperatura de aproximadamente -78 °C y aproximadamente 50 °C. La reacción tarda aproximadamente 24 horas en completarse.

25 Un compuesto de Fórmula 12 donde R₅₀ es cloro, bromo, o yodo puede prepararse a su vez haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 13 de amina con un sistema de diazotación adecuado (por ejemplo, ácido nitroso junto con una sal de haluro de cobre (I), nitrito de isoamilo junto con yoduro de cobre (I)/yoduro de metileno, nitrito de isoamilo junto

con trifluoruro de bromo, yodo, y yoduro de potasio en acetonitrilo, y similares). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas en completarse.

5 Un compuesto de Fórmula 13 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 14 de amina con un compuesto de Fórmula 3, como la descrita en el Esquema de reacción I.

10 Un compuesto de Fórmula 14 se puede preparar por ciclación de un compuesto de Fórmula 15 de enamionitrilo o una sal de hidrazina en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol y similares). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 °C, y puede tardar de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse.

15 Alternativamente, un compuesto de Fórmula 13 se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula 15 en un procedimiento de una etapa haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 15 con una hidrazina monosustituída R_7NH-NH_2 . La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 °C, y puede tardar de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse.

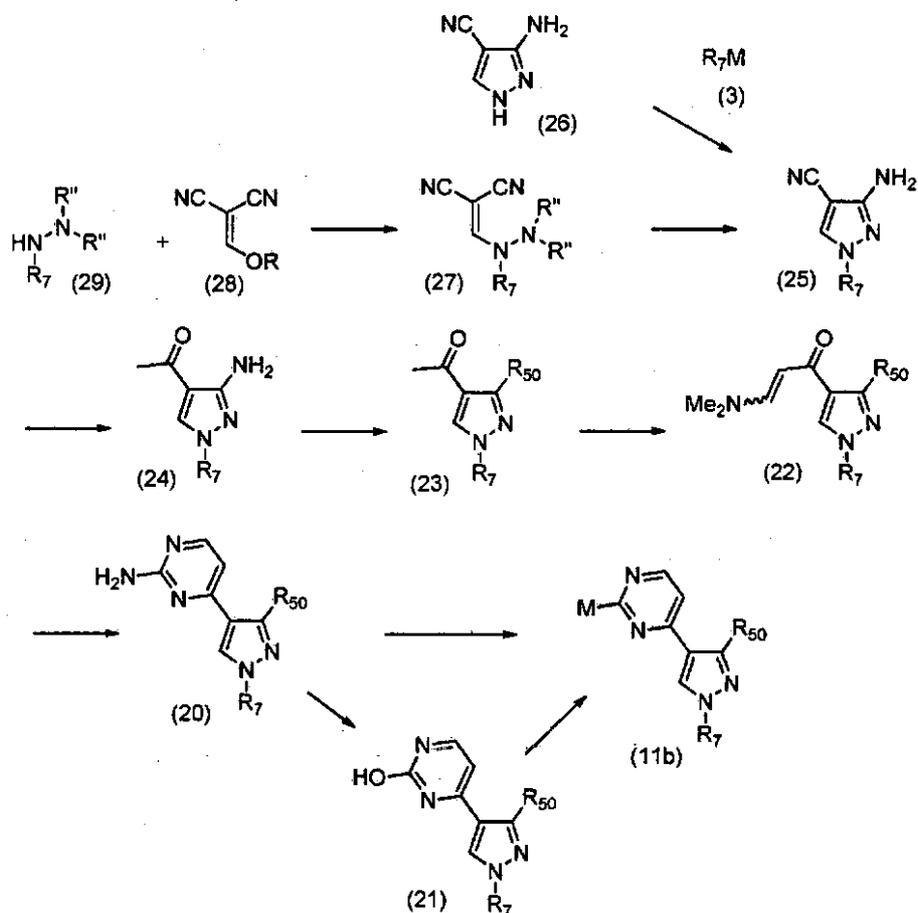
20 A su vez, un compuesto de Fórmula 15 se puede preparar por reacción entre un compuesto de Fórmula 16 con DMF, DMA, o reactivo de Bredereck, opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 50 a y aproximadamente 150 °C. La reacción tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse.

25 Un compuesto de Fórmula 16 se puede preparar por tratamiento de un compuesto de Fórmula 17 con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, y similares) en un disolvente inerte adecuado (por ejemplo, tolueno, y similares). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse.

30 Finalmente, un compuesto de Fórmula 17 se puede preparar por reacción de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina con cianoacetato de terc-butilo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio y similares) en un disolvente inerte adecuado (por ejemplo, DMSO y similares), a una temperatura de aproximadamente 25 a y aproximadamente 80 °C. La reacción tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse.

35 Los compuestos de Fórmula 11b, que son un subconjunto de los compuestos de Fórmula 11 en los que M es un halógeno, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción VI:

Esquema de reacción VI



5 donde R_7 y R_{50} son como se han definido en el Sumario de la invención. Un compuesto de Fórmula 11b, donde M es un halógeno, se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 20 con un sistema de diazotación adecuado (por ejemplo, ácido nitroso junto con una sal de haluro de cobre (I), nitrito de sodio junto con ácido p-toluenosulfónico y yoduro de potasio. La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas en completarse.

10 Alternativamente, el tratamiento de un compuesto de Fórmula 20 con un reactivo de diazotación (por ejemplo, nitrito de sodio y similares) en presencia de un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido trifluoroacético y similares) de 0 a 40 °C durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 horas, seguido por tratamiento con una solución acuosa básica (por ejemplo una solución acuosa de carbonato de potasio y similares) proporciona un compuesto de Fórmula 21 (dicho compuesto puede existir en forma tautómera). El tratamiento posterior de un compuesto de Fórmula 21 con un agente clorante (por ejemplo, oxiclورو de fósforo y similares), opcionalmente en presencia de una base tal como N,N-dimetilanilina o DIPEA, y opcionalmente en presencia de un disolvente inerte tal como acetonitrilo o tolueno, y un aditivo tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 110 °C, y durante un tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas, proporciona un compuesto de Fórmula 11b, donde M es cloro.

20 A su vez, un compuesto de Fórmula 20 se puede preparar por reacción entre un compuesto de Fórmula 22 con una sal de guanidina (por ejemplo, clorhidrato de guanidina o carbonato de guanidina), opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido de litio y similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo, sec-butanol, NMP y similares), a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 180 °C, y durante un tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas.

Un compuesto de Fórmula 22 se puede preparar por reacción entre un compuesto de Fórmula 23 con DMF, DMA, o reactivo de Bredereck, opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como DMF, a una temperatura de aproximadamente 50 a y aproximadamente 150 °C. La reacción tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse.

30 Un compuesto de Fórmula 23 donde R_{50} es cloro, bromo, o yodo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 24 de amina con un sistema de diazotación adecuado (por ejemplo, ácido nitroso junto con una sal de

haluro de cobre (I), nitrito de sodio junto con ácido p-toluenosulfónico y yoduro de potasio, o isoamilnitrito junto con trifluoruro de boro-THF, yodo, yoduro de potasio, y acetonitrilo). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas en completarse.

5 A su vez, un compuesto de Fórmula 24 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 25 con un reactivo organometálico tal como metiltio, complejo de metil litio-bromuro de litio, o un reactivo de haluro de metilmagnesio, en un disolvente inerte tal como THF, éter, o ciclopropil metil éter, a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, seguido por tratamiento con una solución acuosa de inactivación. La reacción tarda de aproximadamente 2 a aproximadamente 48 horas en completarse.

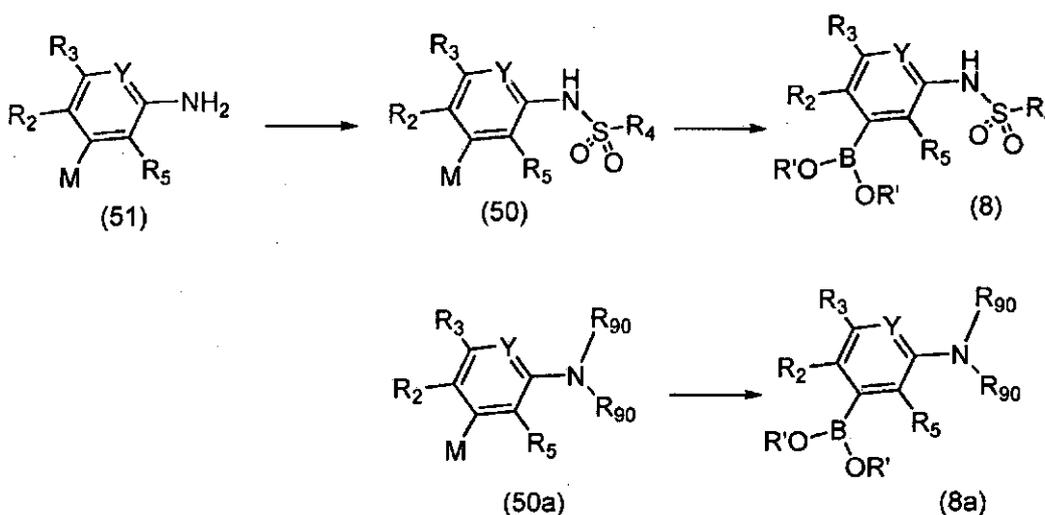
10 Un compuesto de Fórmula 25 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 26 de amina con un compuesto de Fórmula 3, como la descrita en el Esquema de reacción I. Alternativamente, un compuesto de Fórmula 25 se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula 27, donde los dos grupos R" tomados conjuntamente forman un grupo protector lábil frente al ácido (por ejemplo, una imina tal como bencilideno o un carbamato tal como t-butilcarbamato). La reacción se lleva a cabo por tratamiento de un compuesto de Fórmula 27 con un reactivo ácido acuoso (por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado y similares) en un disolvente tal como etanol, a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 °C. Preferentemente, los dos grupo R", en su conjunto, forman una imina tal como bencilideno.

20 A su vez, un compuesto de Fórmula 27 se puede preparar por reacción entre un compuesto de Fórmula 28 con un compuesto de Fórmula 29, donde los dos grupos R" tomados conjuntamente forman un grupo protector lábil frente al ácido (por ejemplo, una imina tal como bencilideno o un carbamato tal como t-butilcarbamato). La reacción se realiza en un disolvente (por ejemplo, tolueno, metanol, o etanol) a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 120 °C, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMAP, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse. De manera opcional, la reacción se realiza en un disolvente inerte (por ejemplo, THF y similares) en presencia de una base (por ejemplo, n-butil litio y similares) a una temperatura de aproximadamente 80 a aproximadamente 25 °C, durante un tiempo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas.

30 Un compuesto de Fórmula 29 se puede preparar con los métodos conocidos de los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 29, donde los dos grupos R" tomados conjuntamente forman un grupo bencilideno, se puede preparar por reacción entre benzaldehído con una hidrazina monosustituída R₇NHNH₂, en un disolvente tal como etanol o tolueno, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, y a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 120 °C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo usando una sal de la hidrazina monosustituída (por ejemplo, una sal de clorhidrato o una sal de oxalato, y similares), junto con una base (por ejemplo, acetato de sodio o trietilamina).

40 Los compuestos de Fórmula 8 o de Fórmula 8a se pueden preparar como se describe en el siguiente Esquema de reacción VII:

Esquema de reacción VII

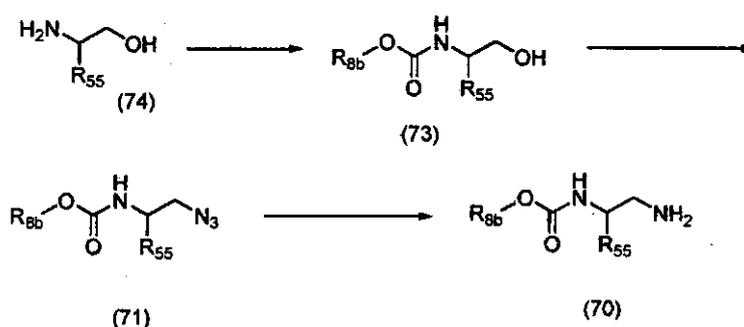


45 donde R₂, R₃, R₄, R₅, e Y son como se han definido en el Sumario de la invención, M es un grupo saliente (por ejemplo, yodo, bromo, cloro, trifluorometanosulfonilo, y similares), y cada R' puede ser, por ejemplo hidrógeno, metilo, y similares, o los dos grupos R' se pueden unir entre sí para formar un éster de boronato cíclico. Cada uno de los dos

grupos R_{90} pueden ser hidrógeno, o los dos grupos R_{90} , en su conjunto, pueden representar un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, un R_{90} puede ser hidrógeno y el otro puede ser BOC). Los compuestos de Fórmula 8 o de Fórmula 8a se pueden preparar por reacción de un compuesto de Fórmula 50 o Fórmula 50a, respectivamente, con un compuesto de diboro (por ejemplo, bis(pinacolato)diboro y similares) en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado (por ejemplo, $PdCl_2(dppf)$), y una base adecuada (por ejemplo, acetato de potasio y similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, dioxano y similares). La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 120 °C y puede tardar aproximadamente 24 horas en completarse. A su vez, un compuesto de Fórmula 50 se puede preparar por sulfonilación de un compuesto de Fórmula 51 como se describe en el Esquema de reacción II. Un experto en la materia apreciará que los compuestos de Fórmula 51 o Fórmula 50a, por ejemplo, 3-bromoanilinas, o 3-bromoanilinas protegidas con N-BOC, se pueden preparar por métodos diferentes, incluyendo, entre otras, los descritos adicionalmente en los ejemplos siguientes.

Un compuesto de Fórmula 70 se puede preparar como se describe en el siguiente Esquema de reacción VIII:

Esquema de reacción VIII

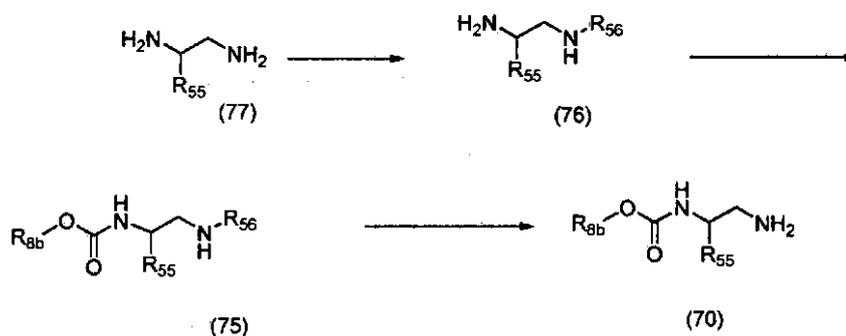


donde R_{8b} es como se ha definido en el Sumario de la invención y R_{55} se selecciona de alquilo C_{1-4} o alquilo $-C_{1-4}$ halosustituído.. Un compuesto de Fórmula 70 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula 71 con un sistema reductor adecuado (por ejemplo, hidrogenación con un catalizador de paladio, y similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol o acetato de etilo) a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 °C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas.

A su vez, un compuesto de Fórmula 71 se puede preparar mediante un procedimiento en dos etapas que consiste en la conversión de un compuesto de Fórmula 73 a un grupo saliente adecuado, seguido por desplazamiento con anión azida. Para la primera etapa, los reactivos adecuados incluyen tribromuro de fósforo, o cloruro de metanosulfonilo junto con una base adecuada como trietilamina. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, y similares), a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 °C. Para la segunda etapa, el desplazamiento se lleva a cabo con un reactivo de azida (por ejemplo, azida de sodio, y similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF o DMSO a una temperatura de aproximadamente 25 a y aproximadamente 150 °C. La reacción tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse. Alternativamente, la transformación se puede llevar a cabo en una etapa por tratamiento de un compuesto de Fórmula 73 con un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, y similares) y un reactivo de azodicarboxilato (por ejemplo, dietilazodicarboxilato y similares) en presencia de ácido hidrazoico (formado in situ a partir de una sal de azida, tales como azida de sodio, y un ácido). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 75 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse.

Un compuesto de Fórmula 73 se puede preparar por tratamiento de un compuesto de Fórmula 74 con un cloroformiato (por ejemplo, cloroformiato de metilo y similares) o un reactivo de alcoxicarbonilación alternativo tal como dicarboxilato de di-tercbutilo. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano y similares a una temperatura de aproximadamente -80 a aproximadamente 25 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas en completarse. Opcionalmente se puede utilizar una base como trietilamina. La reacción también se puede realizar en un sistema bifásico constituido por un disolvente como THF o dioxano, y una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio, a una temperatura de aproximadamente 25 °C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas.

Un compuesto de Fórmula 70 también se puede preparar como se describe en el siguiente Esquema de reacción IX:

Esquema de reacción IX

5 donde R_{8b} es como se define en el Sumario de la Invención. R_{55} se selecciona de alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} halosustituido, y R_{56} es un grupo protector adecuado, por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz). Un compuesto de Fórmula 70 se puede preparar por desprotección de un compuesto de Fórmula 75. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 70 se puede preparar por tratamiento de un compuesto de Fórmula 75, donde R_{56} es Cbz, con un sistema reductor adecuado (por ejemplo, hidrogenación con un catalizador de paladio, y similares) en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, metanol, MTBE, o acetato de etilo) a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 °C, opcionalmente en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas. Alternativamente, la desprotección se puede llevar a cabo en condiciones de transferencia por hidrogenación, usando un donante de hidrógeno adecuado como ácido fórmico, formiato de amonio, o 1,4-ciclohexadieno. A su vez, un compuesto de Fórmula 75 se puede preparar por reacción entre un compuesto de Fórmula 76 con un cloroformiato (por ejemplo, cloroformiato de metilo y similares) o un reactivo de alcóxicarbonilación alternativo tal como dicarboxilato de di-tercbutilo. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano y similares) a una temperatura de aproximadamente -80 a aproximadamente 25 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse. Opcionalmente se puede utilizar una base como trietilamina. La reacción también se puede realizar en un sistema bifásico constituido por un disolvente como THF o dioxano, y una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio, a una temperatura de aproximadamente 25 °C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas. Un compuesto de Fórmula 76 se puede preparar por protección de un compuesto de Fórmula 77. Las condiciones de protección se pueden seleccionar para proporcionar preferentemente o sustancialmente el isómero único de Fórmula 76. Alternativamente, se pueden seleccionar condiciones de reacción con poca o ninguna preferencia por el isómero único de Fórmula 76, que se muestra, pero donde un compuesto de Fórmula 76 se pueda aislar con pureza suficiente para uso posterior. Los medios de obtener dicha pureza pueden incluir la cristalización bien de la base libre o de una sal. Un compuesto de Fórmula 76, donde R_{56} es Cbz, se puede preparar por tratamiento de un compuesto de Fórmula 77 con cloroformiato de bencilo. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano y similares) a una temperatura de aproximadamente -80 a aproximadamente 25 °C, y tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas en completarse. Opcionalmente se puede utilizar una base como trietilamina. La reacción también se puede realizar en un sistema bifásico constituido por un disolvente como THF o dioxano, y una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio, a una temperatura de aproximadamente 25 °C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. Se puede usar una sal de compuesto de Fórmula 77, junto con una base como trietilamina o carbonato de sodio, como entrada en lugar de la base libre.

El experto en la materia apreciará que un compuesto de Fórmula 70 puede ser tanto un único enantiómero como una mezcla de enantiómeros, y que un único enantiómero de compuesto de Fórmula 70 se puede obtener partiendo de un compuesto de Fórmula 74 o Fórmula 77 que sea un enantiómero único adecuado.

En los Ejemplos se pueden encontrar ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de Fórmula Ia, más adelante.

Procedimientos adicionales para preparar compuestos de la invención

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención por reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la invención se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o de los compuestos intermedios.

La forma de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la correspondiente sal de adición de base o sal de adición de ácido derivada, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir en su correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base se puede convertir en su correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los compuestos de la invención en forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de la invención por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares de 0 a 80 °C).

Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos de los expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles se puede consultar Saulnier y col., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la invención con un agente carbamilo adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, Carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos de los expertos en la materia. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma cómoda. o formarse durante el procedimiento de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma cómoda mediante recristalización en una mezcla de agua/disolvente orgánico, usando disolventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados diastereoisoméricos de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos que se pueden disociar (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereoisoméricos tienen propiedades físicas diferentes (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. A continuación se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas que se pueden aplicar a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica se pueden encontrar en Jean Hacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante un procedimiento, que implica:

- (a) el de los esquemas de reacción I a IX; y
- (b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;
- (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) convertir opcionalmente una forma N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
- (f) opcionalmente, resolver un isómero individual, por ejemplo un estereoisómero, de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) convertir opcionalmente un compuesto de la invención no derivatizado en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada.

En la medida que no se describe de manera particular la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o tal como se describe en los Ejemplos indicados a partir de ahora en el presente documento.

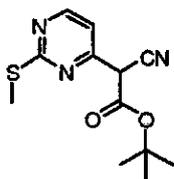
Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores solo son representativas de los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar análogamente otros métodos bien conocidos.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará adicionalmente, pero sin limitación, por los siguientes compuestos intermedios y ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención. Solamente los compuestos citados en las reivindicaciones 1 y 3 son de acuerdo con la invención.

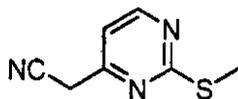
Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: benciloxicarbonilo (Cbz); terc-butoxicarbonilo (BOC); proliferación celular (PC); diclorometano, (DCM); N,N-diisopropiletilamina (DIPEA); [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (PdCl₂(dppf)); 1,2-dimetoxietano (DME); N,N-dimetil acetamida (DMA); N,N-dimetilaminopiridina (DMAP); N,N-dimetil formamida (DMF); N,N-dimetil formamida dimetilacetal (DMF DMA); dimetilsulfóxido (DMSO); acetato de etilo (EtOAc); cromatografía líquida de alta presión (HPLC); acetato de isopropilo (iPrOAc); metanosulfonilo (Ms); 2-metiltetrahidrofurano (2-metilTHF); N-metilpirrolidinona (NMP); tetrahidrofurano (THF); cromatografía en capa fina (TLC); y ácido para-toluenosulfónico (pTsOH).

Compuesto intermedio. éster terc-butílico del ácido ciano-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-acético



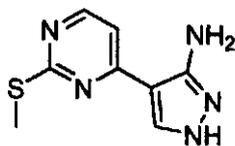
A una suspensión de hidruro de sodio (7,15 g, 179 mmol, 60 % en aceite) en DMSO (100 ml) se añadió cianoacetato de terc-butilo (24,8 g, 170 mmol) a 23 °C. Una vez que cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió 4-cloro-2-metilthiopirimidina (13,7 g, 85 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio enfría con hielo (300 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 200 ml). Se añadieron 300 ml de hexano al sólido, y la suspensión se calentó a 60 °C durante 1 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con hexano para dar el compuesto del título: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,82 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 1,52 (s, 9H); MS m/z: 266,0 (M + 1).

Compuesto intermedio. (2-Metiltio-pirimidin-4-il)-acetonitrilo



A una solución del compuesto intermedio éster terc-butílico del ácido ciano-(2-metiltio-pirimidin-4-il)-acético (5,3 g, 20 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (800 mg, La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 3:1 como eluyente) para dar el compuesto del título: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,56 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); MS m/z: 166,0 (M + 1).

Compuesto intermedio. 4-(2-(Metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina



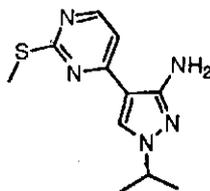
Etapa 1. 3-(Dimetilamino)-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acrilonitrilo. Se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (30 ml) al Compuesto intermedio (2-Metiltio-pirimidin-4-il)-acetonitrilo (2,62 g, 15,7 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfría se concentró, y el residuo se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2. 4-(2-(Metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina. Una mezcla de 3-(dimetilamino)-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acrilonitrilo bruto de la etapa anterior (cantidad completa) e hidrazina monohidrato (2,36 ml, 47 mmol) en etanol anhidro (75 ml) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y

salmuera. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2 a 5 % de metanol en diclorometano como eluyente) para dar 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina: RMN ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,23 (s, br 1H), 6,43 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,53 (s, 3H); MS m/z: 208,0 (M + 1).

5

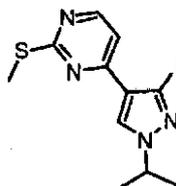
Compuesto intermedio. 1-Isopropil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina:



10 El compuesto intermedio 4-(2-(Metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina (10.0 g, 40 mmol) se disolvió en THF (200 ml), seguido por la adición de 2-yodopropano (6,3 ml, 63 mmol) y metóxido de sodio (solución al 25 % en metanol, 14,3 ml 63 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C con agitación bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 d., a continuación se concentró a vacío. El residuo se capturó en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio. se filtró, y se concentró para proporcionar un residuo de color marrón. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente) para proporcionar 1-isopropil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina en forma sólida; RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,21-4,25 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z: 250,1 (M + 1).

20 Se prepararon de manera análoga: 1-etil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina y 1-Metil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina.

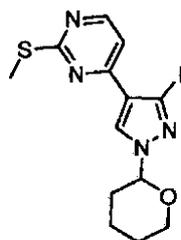
Compuesto intermedio. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina:



25 Una mezcla del Compuesto intermedio 1-isopropil-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina (4,0 g, 16,0 mmol), isopentilnitrito (13,2 g, 112 mmol), y yoduro de metileno (30 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó un residuo oscuro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente) para dar el compuesto del título en forma sólida; MS m/z: 361,1 (M + 1).

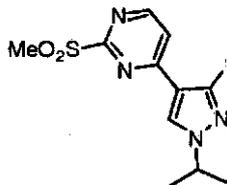
Se prepararon de manera análoga: 4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina; 4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina; y 4-(3-yodo-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina.

35 Compuesto intermedio. 4-(3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina.



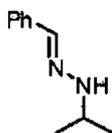
40 Una solución de 4-(3-yodo-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (270 mg, 0,85 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (32 mg, 0,17 mmol) en 3,4-dihidro-2H-pirano (1 ml) se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 402,7 (M+1).

Compuesto intermedio. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidina:



5 A una solución del compuesto intermedio 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (4,51 g, 12,5 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0 °C se añadió ácido m-cloroperbenzoico (3,65 g, 77 % de pureza, 16,3 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, y a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtra, y se concentró para proporcionar 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidina en forma
10 sólida. MS m/z: 393,0 (M + 1).

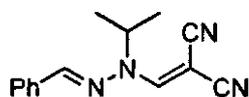
Se prepararon de manera análoga: 4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidina; y 4-(3-yodo-1-me-thil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidina.



15
Compuesto intermedio. 1-Bencilideno-2-isopropilhidrazina
A un matraz de fondo redondo que contenía acetato de sodio anhidro (8,2 g, 0,1 mol) en 125 ml de etanol al 50 % se añadió sal de HCl de isopropilhidrazina (11,1 g, 0,1 moles) y benzaldehído (10,6 g, 0,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 horas. La reacción se extrajo con éter (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera y se secaron con sulfato de sodio. La filtración, concentración, y evaporación con tolueno (3x) proporcionó el compuesto del título como un aceite. MS m/z 163,3 (M + 1).
25

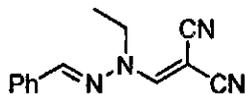
Se prepararon de manera análoga: 1-Bencilideno-2-etilhidrazina partiendo de oxalato de etilhidrazina, usando metanol y trietilamina en lugar de etanol y acetato de sodio, respectivamente; y 1-Bencilideno-2-metilhidrazina partiendo de metilhidrazina, usando metanol como disolvente, sin añadir base.

30 Compuesto intermedio. 2-((2-Bencilideno-1-isopropilhidrazinil)metileno)-malononitrilo:



35 Una solución del Compuesto intermedio 1-bencilideno-2-isopropilhidrazina (12,9 g, 0,079 mol) en 200 ml de THF anhidro se enfrió en un baño de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de argón. Se añadió a esta solución n-butil litio (1,6 M en hexanos, 66ml 0,106 mol) mediante una jeringa. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a temperatura de hielo seco durante 5 minutos más. Una solución de (2-(etoximetileno)malononitrilo (13,6 g, 0,11 mol) en THF (30 ml) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura de hielo seco durante 0,5 horas, y a continuación se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción inactivada se dejó calentar a ta y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en etanol con sonicación. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de etanol frío para obtener 2-((2-bencilideno-1-isopropilhidrazinil)metileno)malononitrilo como un sólido de color amarillo. El licor madre se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo como eluyente) para conseguir una cantidad adicional de
45 2-((2-bencilideno-1-isopropilhidrazinil)metileno)malononitrilo. MS m/z 239,2 (M + 1).

Compuesto intermedio. 2-((2-Benzilideno-1-etilhidrazinil)metileno)-malononitrilo:

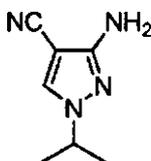


5 A una solución de 2-(etoximetileno)malononitrilo (15,2 g, 0,124 mole) en 100 ml de tolueno se añadió el compuesto intermedio 1-bencilideno-2-etilhidrazina (18,4 g, 0,124 mmoles). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente, y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h más. El precipitado se recogió en un filtro y se lavó con una pequeña cantidad de etanol frío para obtener 2-((2-bencilideno-1-etilhidrazinil)metileno)malononitrilo en forma sólida.

10

Se preparó de forma análoga 2-((2-Benzilideno-1-metilhidrazinil)-metileno)malononitrilo.

Compuesto intermedio. 3-Amino-1-isopropil-1H-pirazole-4-carbonitrilo



15

Una mezcla del Compuesto intermedio 2-((2-bencilideno-1-isopropilhidrazinil)-metileno)malononitrilo (9,42 g, 40 mmol), ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y etanol (50 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y se añadió éter (50 ml). La mezcla se sonicó, y a continuación se descartó la capa etérea. Se añadieron al residuo 20 ml de una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 1:1 como eluyente) para dar 3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma sólida. RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7 Hz, 6H); MS m/z 151,2 (M + 1).

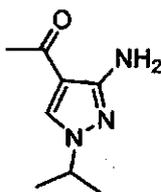
20

25

Se prepararon de manera análoga: 3-amino-1-etil-1H-pirazol-4-carbonitrilo; y 3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

30

Compuesto intermedio. 1-(3-Amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etanona



35

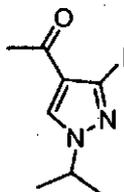
A una solución del Compuesto intermedio 3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (5,29 g, 36,5 mmol) en 200 ml de THF anhidro a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 56,5 ml 0,17 mol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10 % hasta pH neutro. La reacción se extrajo con una gran cantidad de diclorometano/isopropanol 9:1. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtra, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:1 a acetato de etilo/hexanos 9:1 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7 Hz, 6H); MS m/z 168,2 (M + 1).

40

Se prepararon de manera análoga: 1-(3-Amino-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona; y 1-(3-Amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona.

45

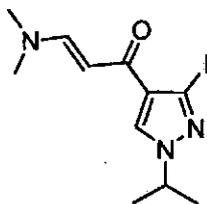
Compuesto intermedio. 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etanona



5 A una solución del Compuesto intermedio 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etanona (3,97 g, 24 mmol) y p-TsOH.H₂O (9,07 g, 48 mmoles, 2 eq) en 150 ml de acetonitrilo a 0 °C se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (2,97 g, 43 mmoles, 1,8 eq) y yoduro de potasio (8,0 g, 48 mmol, 2,0 eq) en 20 ml de agua. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y a continuación se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y después se diluyó con agua y se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio hasta
10 pH de 9 a 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 1:1 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7 Hz, 6H); MS m/z 279,1 (M + 1).

15 Se prepararon de manera análoga: 1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)etanona; y 1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona.

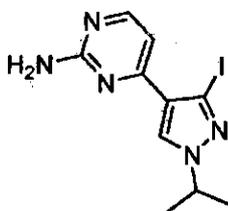
20 Compuesto intermedio. 3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona:



25 Una mezcla del Compuesto intermedio 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)etanona (5,0 g, 18,0 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (50 ml) se calentó a 155 °C durante 20 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título bruto. Ms m/z 334,0 (M + 1).

Se prepararon de manera análoga: 3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona; y 3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona.

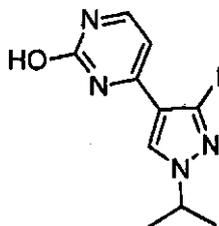
30 Compuesto intermedio. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina



35 Una mezcla del Compuesto intermedio bruto 3-(dimetilamino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)prop-2-en-1-ona (4,0 g, 12,0 mmol), clorhidrato de guanidina (2,63 g, 27,6 mmol), hidróxido de litio (635 mg, 27,6 mmol), y sec-butanol (50 ml) se calentó con agitación en un recipiente de reacción cerrado a 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró, y a continuación se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. Se añadió acetato de etilo al residuo sólido, y la mezcla se sonicó. El producto sólido se recogió en un filtro, se enjuagaron con acetato de etilo, y se secaron para
40 obtener el compuesto del título como un sólido de color castaño. MS m/z 330,0 (M + 1).

Se prepararon de manera análoga: 4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina; y 4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina.

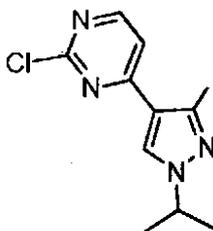
Compuesto intermedio. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ol



5 Nitrito de sodio (314 mg, 4,55 mmol) se añadió en porciones a una mezcla agitada del Compuesto intermedio 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (500 mg, 1,52 mmol) y ácido trifluoroacético (15 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h, y a continuación el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla bruta se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera para proporcionar el compuesto del título en forma sólida. MS m/z 331,0 (M + 1).

10 Se prepararon de manera análoga: 4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ol; y 4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ol.

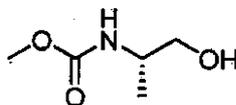
Compuesto intermedio. 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidina



15 Una solución del Compuesto intermedio 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ol (438 mg, 1,33 mmol) en oxiclورو de fósforo (10 ml) se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío, y a continuación se añadió cuidadosamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS m/z 349,0 (M + 1).

20 Se prepararon de manera análoga: 2-cloro-4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)pirimidina; y 2-cloro-4-(3-yodo-1-me-thil-1H-pirazol-4-il)pirimidina.

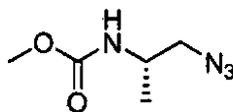
25 Compuesto intermedio. (S)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de metilo



30 A una solución de (S)-alaninol (10 g, 130 mmol) y bicarbonato de sodio (32,8 g, 390 mmol) en THF-H₂O (1:1, 650 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (11,4 ml, 143 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar a ta durante 4 h, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título bruto, que fue usado sin mayor purificación. MS m/z 134,1 (M + 1).

35 Se prepararon de manera análoga: (R)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de metilo usando (R)-alinol en lugar de (S)-alaninol; y 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-1,1-dimetiletilo usando dicarbonato de t-butilo en lugar de cloroformiato de metilo.

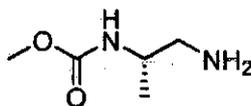
40 Compuesto intermedio. (S)-1-azidopropan-2-ilcarbamato de metilo:



5 A una solución del Compuesto intermedio (S)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de metilo (2,65 g, 20 mmol) y trietilamina (7,0 ml, 50 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,91 ml, 23,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución 1 N de hidróxido de sodio y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto de mesilato bruto se disolvió a continuación en DMF seco (70 ml) y se añadió azida de sodio (5,2 g, 80 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera; se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 8:1 como eluyente) para dar el (S)-1-azidopropan-2-ilcarbamato de metilo. MS m/z 159,1 (M + 1).

15 Se prepararon de manera análoga: (R)-1-azidopropan-2-ilcarbamato de metilo; y (S)-1-azidopropan-2-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo.

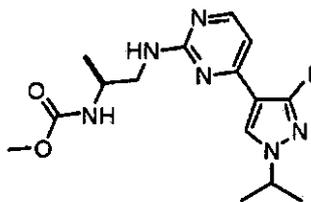
Compuesto intermedio. (S)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de metilo



20 A una solución del Compuesto intermedio (S)-1-azidopropan-2-ilcarbamato de metilo (2,86 g, 18,2 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (húmedo, 286 mg). El matraz se desgasificó y se volvió a rellenar con hidrógeno gaseoso (globo, 1 atmósfera, (101,3 kPa)) y la mezcla se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para obtener el (S)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de metilo bruto, que fue usado sin mayor purificación. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 4,79 (s 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 1,14 (d, 3H); MS m/z 133,1 (M + 1).

30 Se prepararon de manera análoga: (R)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de metilo; y (S)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo.

Compuesto intermedio. (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo

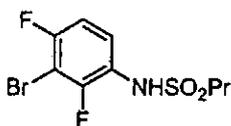


35 Una solución del Compuesto intermedio 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidina (1,4 g, 4,01 mmol), (S)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de metilo (0,8 g, 6 mmol) y trietilamina (2,8ml, 20 mmol) en isopropanol (30 ml) y dioxano (20 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 125 °C durante 48 h. La mezcla enfriada se concentró a vacío, y se añadió al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 1:2 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco. MS m/z 445,0 (M + 1).

45 Se prepararon de manera análoga: (R)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo; (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo; 3-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propanonitrilo; 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-metil-pirimidin-2-amina; y N¹-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)-N²,N²-dimetiletano-1,2-diamina.

50

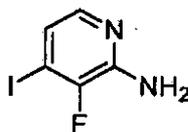
Compuesto intermedio. N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida



5 Una solución de 3-bromo-2,4-difluoroanilina (4,16 g, 20 mmol, documento EP184384), cloruro de n-propanosulfonilo (4,6 ml, 40 mmol), piridina, (8 ml), DMAP (97 mg), y DCM (100 ml) se agitó a ta durante 16 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato y salmuera. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 8:1 a 3:1 como eluyente) para obtener el compuesto del título: MS m/z 313,9 (M + 1).

10

Compuesto intermedio. 3-Fluoro-4-yodopiridin-2-amina

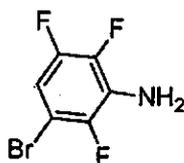


15 Una solución de 2-amino-3-fluoropiridina (1,0 g, 8,9 mmol) en THF anhidro (40 ml) se trató gota a gota a -78 °C con n-butil litio (1,6 M en hexanos, 13,9 ml 22,3 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora, y a continuación, una solución de yodo (10,2 g, 40,1 mmol) en THF (20 ml) se añadió. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se lavaron con tiosulfato de sodio, bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 8:1 a 2:1 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título: MS m/z 238,9 (M + 1).

20

Se preparó de manera análoga: 3-cloro-4-yodopiridin-2-amina.

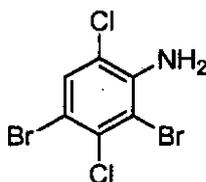
25 Compuesto intermedio. 3-Bromo-2,5,6-trifluoroanilina



30 A un tubo de microondas se añadieron 1-bromo-2,3,4,5-tetrafluorobenceno (1,0 g) y una solución acuosa de hidróxido de amonio al 28 % (5 ml). La mezcla se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 2 h, y a continuación la mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con hexano. Se separó la capa orgánica, se secó con MgSO₄, y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 9:1 como eluyente) para dar el compuesto del título como un líquido incoloro. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,75 (m, 1H), 3,95 (br s, 2H) ppm; MS m/z: 226, 228 (M+H)⁺.

35

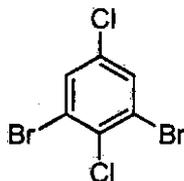
Compuesto intermedio .2,4-Dibromo-3,6-dicloroanilina



40

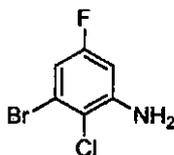
Una mezcla de 2,5-dicloroanilina (0,2 g), W-bromosuccinimida (0,48 g) y THF (20 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 8:2 como eluyente) para dar el compuesto del título: MS m/z: 318 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio. 1,3-Dibromo-2,5-diclorobenceno



5 Una mezcla agitada de 2,4-dibromo-3,6-dicloroanilina (5,0 g), nitrito de terc-butilo (3,3 g) y EtOH (50 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título. MS m/z: 303 (M+H)⁺.

10 Compuesto intermedio. 3-Bromo-2-cloro-5-fluoroanilina



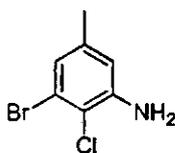
15 Etapa 1. 3-bromo-2-cloro-N-(difenilmetileno)-5-fluoroanilina. Una mezcla de 2,6-dibromo-4-fluoro-1-clorobenceno (865 mg, 3 mmol), benzofenona imina (0,61 ml, 3,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (137 mg, 0,15 mmol), t-butóxido de sodio (432 mg, 4,5 mmol), (S)-BINAP (280 mg, 0,45 mmol), y tolueno (30 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 40:1 a 20:1 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de polvo. MS m/z 388,9 (M + 1).

20 Etapa 2. 3-Bromo-2-cloro-5-fluoroanilina. Una solución de 3-bromo-2-cloro-N-(difenilmetileno)-5-fluoroanilina (1,16 g) en THF (20 ml) se trató con ácido clorhídrico 2 N (1,5 ml, 1 eq) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 40:1 a 15:1 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título, contaminado con benzofenona. MS m/z 223,9 (M + 1).

25 Se prepararon de manera análoga: 3-bromo-2,5-dicloroanilina; 3-bromo-2-cloro-5-metilnilina; y 3-bromo-2,5-di-fluoroanilina.



30 3-bromo-2,5-dicloroanilina

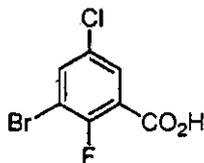


3-bromo-2-cloro-5-metilnilina



3-bromo-2,5-di-fluoroanilina

Compuesto intermedio. Ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico



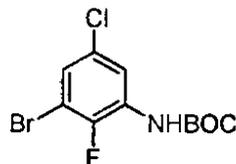
35 Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (4,31 g, 20 mmol) se añadió gota a gota a una solución a -78 °C de LDA en THF (preparada a partir de diisopropilamina (3,38 ml, 24 mmol) y n-BuLi (1,6 M, 13,1 ml 21 mmol)). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, y a continuación se transfirió lentamente (~ 30-60 min) mediante una cánula a una mezcla agitada a -78 °C de hielo seco y THF (40 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, y a continuación se dejó calentar a ta (desprendimiento de gases). La mezcla se concentró, y a continuación se trató con 50 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (se descartó). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y a continuación se extrajo con cloroformo (3 x 400 ml). El extracto de cloroformo se secó con

40

sulfato de sodio, se filtra, y se concentró para obtener el compuesto del título bruto. El producto resultó contaminado con una pequeña cantidad del producto isomérico ácido 2-bromo-6-cloro-3-fluorobenzoico. RMN ¹H del compuesto del título ácido 3-Bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (dd, 1H, J = 2,8, 5,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 2,8, 5,6 Hz) ppm.

5 Se prepararon de manera análoga: ácido 3-bromo-2,6-difluorobenzoico; y ácido 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoico.

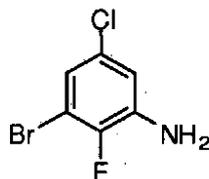
Compuesto intermedio. 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo



10 Una solución del compuesto intermedio bruto ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico (2,03 g, 8 mmol), difenilfosforil azida (2,07 ml, 9,6 mmol, 1,2 eq), y DIPEA (1,67 ml, 9,6 mmol, 1,2 eq) en butanol/tolueno 1:1 (25 ml) se calentó a 110 °C durante 36 h. La mezcla se concentró, y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 30:1 a 10:1 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título: MS m/z: 267,8 (M+H)⁺. (M^tBu).

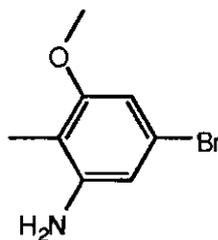
15 Se prepararon de manera análoga: 3-bromo-2,6-difluorofenilcarbamato de terc-butilo; y 3-bromo-2-fluoro-5-metilfenilcarbamato de terc-butilo.

20 Compuesto intermedio. 3-Bromo-5-cloro-2-fluoroanilina



25 Una solución de 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo (900 mg, 2,78 mmol) en DCM/TFA (1:1, 20 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, a continuación, el residuo se capturó en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró para obtener el compuesto del título bruto (736 mg).. MS m/z 223,9(M+1).

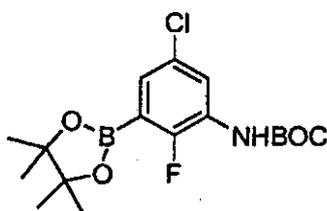
30 Compuesto intermedio. 5-bromo-3-metoxi-2-metilaminilina:



35 Una mezcla de reacción heterogénea de 4-bromo-2-metoxi-6-nitrotolueno (500 mg, 2,032 mmol), ácido acético (20 ml, y hierro (1135 mg, 20,32 mmol) se agitó a ta durante 24 h. Se añadió acetato de etilo, y a continuación la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio. se filtró y se concentró para dar el compuesto del título, MS m/z: 218,0 (M+H)⁺.

40

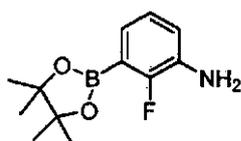
Compuesto intermedio. 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo



5 Una mezcla del Compuesto intermedio 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo (1,45 g, 4,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,7g, 6,69 mmol), acetato de potasio (1,53 g, 15,6 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (163 mg, 0,22mmol), y dioxano (100 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se capturó en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. El compuesto bruto se diluyó con hexano caliente (600 ml), se calentó a 65 °C durante 30 min. y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de color marrón se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con hexanos. Los filtrados combinados se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo. MS m/z 233 (M-pinacol-tBu).

15 Se prepararon de manera análoga: 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida; 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; 20 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; 2,5-dicloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; 2-cloro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; 2-fluoro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo; 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina; 25 2,3,6-trifluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina; 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina; 3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

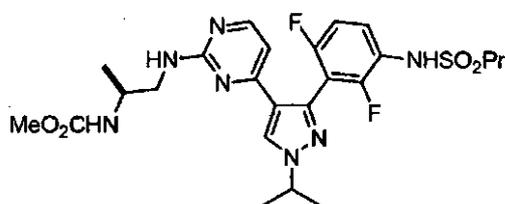
30 Compuesto intermedio. 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina:



35 Una mezcla del Compuesto intermedio 2-(2-fluoro-3-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg), 10 % de paladio en carbono (50 mg) y acetato de etilo (20 ml) se agitó bajo 1 atmósfera (101,3 kPa) de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se purgó completamente con nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación. MS m/z 237,1 (M + 1).

Ejemplo 1

40 N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 7 de la tabla 1)

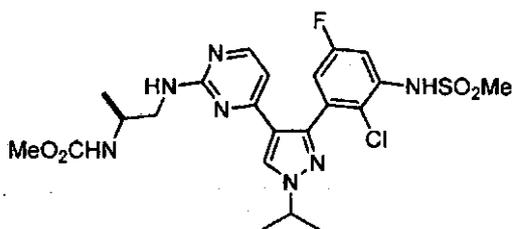


45 Una mezcla del Compuesto intermedio bruto N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida (854 mg), Compuesto intermedio

(S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (350 mg, 90 % de pureza), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (90 mg), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (6 ml), tolueno (50 ml), y etanol (6 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol (70:1 a 40:1 de etilo como eluyente) para proporcionar el compuesto del título:

Ejemplo 2

N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-5-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 15 de la tabla 1)

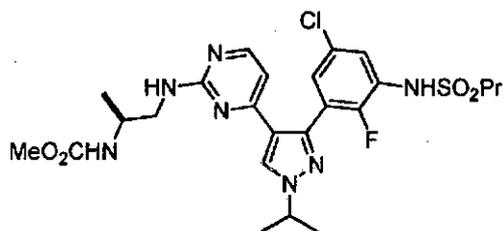


Etapa 1.
 (S)-1-(4-(3-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo. Una mezcla del Compuesto intermedio bruto 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (214 mg), compuesto intermedio (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (68 mg, 0,14 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (16 mg), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3 ml), tolueno (18 ml), y etanol (3 ml) se calentó a 85 °C durante 16 h. la mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol 60:1 a 40:1 como eluyente para proporcionar el compuesto del título (46 mg) contaminado con (S)-1-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo. MS m/z 462,1 (M + 1).

Etapa 2.
 (S)-1-(4-(3-(2-cloro-5-fluoro-3-(metanosulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo. Una mezcla del producto de anilina de la etapa 1 (46 mg), piridina (2 ml), trietilamina (1 ml), DCM (4 ml), y cloruro de metanosulfonilo (23 ul, 0,3 mmol) se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró, y a continuación el residuo se capturó en una mezcla de tolueno (9 ml), etanol (1 ml), carbonato de sodio (2 g), y agua (10 ml). La mezcla agitada se calentó a 85 °C durante 16 h. Una elaboración idéntica a la de la etapa 1 proporcionó el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol (60:1 a 40:1 de etilo 70:1 a 40:1 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3

N-[(2S)-1-[(4-[3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]propan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 1 de la tabla 1)



Etapa 1.
 (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(terf-butoxycarbonilamino)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo Una mezcla del Compuesto intermedio bruto 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (2,0 g), compuesto intermedio (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pyrazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (600 mg, 1,34 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (150 mg, 0,13mmol), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (6,7 ml,

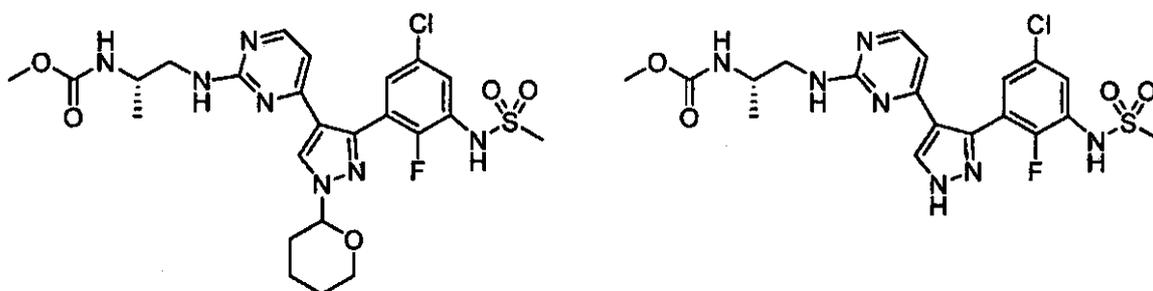
13,5 mmol), tolueno (80 ml), y etanol (6 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. la mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol (80:1 a 60:1 de etilo 70:1 a 40:1 como eluyente) contaminado con óxido de trifenilfosfina. MS m/z 562,1 (M + 1).

5 Etapa 2.
 (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo. Una solución de (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo parcialmente purificado (1,15 g) en DCM (50 ml) y TFA (20 ml) se agitó a ta durante 1 h. Los disolventes se eliminaron, y a continuación se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y a continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto se obtuvo mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol (60:1 a 40:1 de etilo 70:1 a 40:1 como eluyente). MS m/z 462,1 (M + 1).

15 Etapa 3.
 N-[(2S)-1-[(4-[3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pyrazol-4-il]pirimidin-2-il)amino]propan-2-il]carbamato de metilo. Una mezcla de (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (41 mg, 0,09 mmol), trietilamina (1 ml), y DCM (4 ml) se trató con cloruro de propanosulfonilo (40 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla bruta se concentró, y el residuo se capturó en una mezcla de tolueno (9 ml), etanol (1 ml), carbonato de sodio (2 g), y agua (10 ml). La mezcla agitada se calentó a 85 °C durante 16 h. Una elaboración idéntica a la de la etapa 1 proporcionó el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol (60:1 a 40:1 de etilo 70:1 a 40:1 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título.

25 **Ejemplo 4**

30 N-[(2S)-1-[(4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino]propan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 33 de la tabla 1) y N-[(2S)-1-[(4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino]propan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 31 de la tabla 1)



35 Etapa 1. 5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)anilina. Compuesto preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3. Etapa 1, partiendo del compuesto intermedio 4-(3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina y del compuesto intermedio 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)anilina. MS m/z 420,0 (M + 1).

40 Etapa 2.
 N-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)metanosulfonamida and N-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)fenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida. A una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(metil-thio)pirimidin-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)anilina (233 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (2 ml) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,13 ml, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, proporcionando una mezcla de los compuestos del título (análisis mediante LCMS). Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera, y a continuación la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró para obtener la mezcla del título bruta. que fue usado sin mayor purificación. MS m/z mono-sulfonamida 498,0 (M + 1); bis-sulfonamida 576,0 (M + 1)

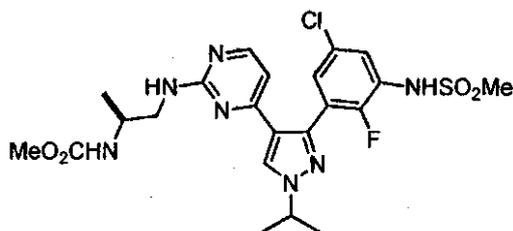
55 Etapa 3.
 N-[(2S)-1-[(4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino]propan-2-il]carbamato de metilo. La mezcla de producto bruto de la Etapa 2 se disolvió en THF-H₂O (1:1, 30 ml) y se trató a ta

con Oxone® (1,68 g, 2,75 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h, a continuación se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato y salmuera, agua, y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. El residuo crudo se disolvió en NMP (5 ml) y se trató con el compuesto intermedio (S)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de metilo (146 mg, 1,1 mmol) y carbonato de sodio (233 mg, 2,2 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó con agua y con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (metanol al 2 % en diclorometano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4.
 N-[(2S)-1-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo. A una solución de (2S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (94 mg, 0,16 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato para ajustar el pH a 9 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato y salmuera. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1 a 15:1 como eluyente) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 5

N-[(2S)-1-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 9 en la tabla 1)

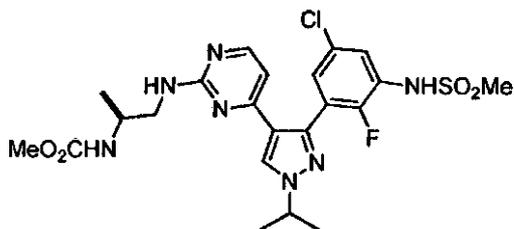


Cloruro de metanosulfonilo (0,277 ml, 3,57 mmol) se añadió a una solución de (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (550 mg, 1,2 mmol) en DCM (30 ml) y piridina (10 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/metanol (60:1 a 40:1 de etilo como eluyente) para proporcionar el compuesto del título. En el ejemplo 6 se describe una síntesis alternativa, más adelante.

De la mezcla de reacción también se aislaron: N-[(2S)-2-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propil]carbamato de metilo (Compuesto 32 en la tabla 1); N-{3-[4-(2-aminopirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-5-cloro-2-fluorofenil}metanosulfonamida (Compuesto 30 en la tabla 1).

Ejemplo 6

N-[(2S)-1-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 9 en la tabla 1)



Etapa 1. 1-Benzilideno-2-isopropilhidrazina. En un reactor equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición con purga de nitrógeno se introdujo sal de clorhidrato de isopropilhidrazina (712 g, 6,43 mol), acetato de sodio (528 g, 6,43 mol), y etanol al 50 % (4500 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 minutos. Se añadió benzaldehído (683 g, 6,43 mol) manteniendo la temperatura del lote por debajo de 23 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 20 h. Se añadió tolueno (6500 ml) y la agitación se mantuvo durante 5 min. La capa orgánica se separó.

Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4800 ml) a la capa orgánica fuertemente agitada (Nota: el pH de la capa acuosa era ~8,0). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3000 ml). A continuación, la capa orgánica se separó y se concentró a vacío (50→20 torr, a 40 °C para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (que se utilizó sin purificación adicional).

Etapa 2. 2-((2-Benzilideno-1-isopropilhidrazinil)metileno)-malononitrilo. En un reactor equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición con purga de nitrógeno se introdujo (etoxietilidina)malononitrilo (755 g, 6,18 mol), DMAP (150 g, 1,23 mol), y etanol (4500 ml). La mezcla se agitó para dar una solución de color naranja oscuro y se observó una endotermia de 20 °C a 12 °C. 1-Benzilideno-2-isopropilhidrazina (1101 g, bruta) se añadió lentamente durante 15 min para obtener una exotermia hasta 32 °C y una suspensión de color naranja. La suspensión de color naranja se calentó a 50 °C y se mantuvo a 50 °C durante 30 min para obtener una suspensión de color marrón oscuro. Se añadió etanol (3200 ml) a la mezcla, y la mezcla se enfrió a 20 °C y se mantuvo a 20 °C durante 1 h. La suspensión se filtró, y la torta de sólido se enjuagó con etanol (3000 ml). El sólido se recogió y se secó a vacío a 40 °C/5 torr (666 Pa) durante 3 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC >99 %.

Etapa 3. 3-Amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo. En un reactor equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador, y un embudo de adición con purga de nitrógeno se introdujo 2-((2-benzilideno-1-isopropilhidrazinil)metileno)-malononitrilo (632,6 g, 2,65 mol), MeOH (2,5 l), y HCl conc. (12 N) (329,0 ml, 3,94 mol). La mezcla se calentó a 63 °C y se mantuvo a 63 °C durante 30 min para obtener una solución de color naranja. La mezcla se enfrió a 15 °C. Se añadieron heptano (4 l) y MTBE (1 l) y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación se añadió agua (7,5 l) en una corriente durante 30 min de 15 °C a 25 °C. La mezcla se agitó 10 min a 25 °C tras finalizar la adición de agua. Se separó la capa heptano/MTBE. La capa acuosa se lavó con una mezcla de heptano/MTBE (4:1 v/v) (2 x 5) agitando en cada lavado durante 10 min a 25 °C. Las capas se separaron. Se añadió a la capa acuosa cloruro de sodio sólido (1 Kg). A continuación se añadió a la capa acuosa una solución acuosa saturada de carbonato de potasio lentamente para controlar el desprendimiento de CO₂ y para ajustar el pH ~ 9,0. A continuación, la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (1 x 2,2 l, 1 x 800 ml). Las capas combinadas de CH₂Cl₂ se secaron con MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a vacío (200 torr, 26,7 kPa) a la temperatura de un baño a 30 °C hasta que el peso residual fue ~ 1 Kg. Se añadió heptano (6,0 l) lentamente (durante ~ 20 min) a la solución de CH₂Cl₂ con agitación, y se formó una suspensión. La mezcla se concentró a vacío. (60 torr, 8 kPa) a una temperatura interna de 25 °C hasta que el volumen residual fue -6.2 L. La suspensión se enfrió a 15 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 min. El producto se filtró y el sólido se lavó con heptano (1 l). El sólido se secó a vacío a 5 torr (666 Pa) a 30 °C durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Pureza de HPLC >99 %.

Etapa 4. 1-(3-Amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona. Un reactor equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, capacidad de calentamiento/refrigeración, embudo de adición, y entrada/salida de nitrógeno se introdujo 3-amino-1-iso-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (274 g, 1,82 mole) y ciclopentil metil éter (2600 ml) a 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a -10 °C. 1,5 M. El complejo de metil litio/bromuro de litio en solución de etil éter (6,0 l, 9,00 mol) se añadió gota a gota durante 2,5 h de -10 °C a 0 °C. Cuando finalizó la adición de metil litio, la suspensión de reacción se calentó rápidamente de 5 °C a 10 °C y se mantuvo a dicho intervalo de temperatura durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y HCl 2N (500 ml) se añadió gota a gota a 5 -10 °C. La capa orgánica (superior) se separó y se extrajo con HCl 2N (500 ml). Las capas acuosas combinadas se agitaron a ta durante 16 h. La mezcla se enfrió a 15 °C y se basificó con NaOH al 50 % (260,0g) para obtener un pH de ~ 11,0. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 2,0 l, 1 x 1 l). Las capas combinadas de CH₂Cl₂ se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido de color amarillo (278 g). El sólido se disolvió en EtOAc (750 ml) con calentamiento a 65 °C. La solución se enfrió a ta y se obtuvo una suspensión. Se añadió heptano (1500 ml) lentamente durante 40 min a ta. La suspensión se enfrió a -10 °C y se mantuvo a -10 °C durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con heptano (300 ml). El sólido se secó a vacío a 5 torr (666 Pa) a 40 °C durante 3 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. Pureza de HPLC >99 %. P.F. 136-139 °C.

Etapa 5. 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona. Un reactor equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición con purga de nitrógeno se introdujo 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona (250,0 g, 1,49 mol) y acetonitrilo (3725 ml). La mezcla se enfrió a -20 °C. BF₃·THF (313,1 g, 2,23 mol) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura interna < -10 °C. Nitrito de isoamilo (227,5 g, 1,94 mol) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura interna < -10 °C. La mezcla se dejó calentar a 10 °C y se agitó a 10 °C durante 30 min. La mezcla se añadió como una corriente fina a un matraz que contenía una mezcla de I₂ (28,5 g, 0,112 mol), KI (371,9 g, 2,24 mol) y acetonitrilo (1160 ml) a 10-15 °C con agitación intensa. La adición ocasionó el desprendimiento de nitrógeno gaseoso y una ligera exotermia. La mezcla se agitó a ta durante 30

min. El HPLC mostró que no quedaba compuesto intermedio de diazonio. A continuación, se añadió una solución de bisulfito de sodio (157,1 g 1,51 mol) en una solución de cloruro de sodio al 8 % (4360 ml) a 15-20 °C. La mezcla se basificó con carbonato de potasio saturado hasta pH -8,5. La capa superior de acetonitrilo se separó y se concentró a vacío para obtener un residuo oleoso. El aceite se disolvió en iPrOAc (2770 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1100 ml). La capa de iPrOAc se separó y se concentró hasta un volumen residual de ~ 1,5 l. Se obtuvo una suspensión. A la suspensión se añadió heptano (5,5 l) durante 30 min a 20 °C. La suspensión se agitó durante 10 min a 20 °C tras finalizar la adición de heptano. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con heptano (1 l) y a continuación se secó a 20 °C a vacío (5 torr, 666 Pa) durante 16 h para obtener el compuesto del título. PF: 90-92 °C.

Etapa 6. 3-(Dimetilamino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona. En un reactor equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición con purga de nitrógeno se introdujo 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona (640 g, 2,30 mol) y DMF (6,4 M, La solución resultante de color naranja se calentó a 120 °C. El reactivo de Bredereck (598,6 g, 3,43 mol) se añadió en una porción. La adición ocasionó que la temperatura del lote disminuyera a 114 °C y la solución se volvió de un color naranja más oscuro. La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió a ta y a continuación se concentró a 5 mm Hg (666 Pa) para obtener un residuo oleoso. El residuo se disolvió en iPrOAc (2400 ml) por calentamiento a 74 °C. La mezcla se enfrió a 35 °C y se agitó para obtener una suspensión. Se añadió heptano (6000 ml) de 35 °C a ta durante 1 h. La mezcla se enfrió a -15 °C y se filtró y el sólido se secó a vacío a 40 °C durante 3 h para obtener el compuesto del título de forma sólida. Pureza de HPLC >98 %. PF: 106-109 °C.

Etapa 7. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina. En un reactor equipado con un agitador mecánico, un termómetro, una trampa Dean-Stark, y un condensador con purga de nitrógeno se introdujo (E)-3-dimetilamino-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona (735 g, 2,2 mol), carbonato de guanidina (596 g, 3,3 mol) y NMP (5200 ml). La mezcla se calentó a 130 °C y se mantuvo a 130 °C durante 5 h. (Nota: todas las fracciones de bajo punto de ebullición quedaron recogidas en la trampa Dean-Stark). La mezcla se enfrió a 80 °C y se añadió una solución acuosa al 15 % de cloruro de sodio (7500 ml) a de 80 °C a 35 °C durante ~ 1h. El producto comenzó a precipitar aproximadamente hacia la mitad de la adición de la solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se enfrió adicionalmente a ta y se mantuvo durante 30 min. El producto sólido se recogió por filtración y se secó a vacío a 65 °C durante 16 h para obtener el compuesto del título en forma sólida. Pureza de HPLC >99 %. PF: 167-169 °C.

Etapa 8. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol. Un reactor equipado con un agitador mecánico y termómetro bajo atmósfera de nitrógeno se cargó con TFA (748,8 ml). 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina (300 g, 0,91 mol) se añadió en porciones en forma sólida manteniendo la temperatura interna inferior a 30 °C usando un baño de agua fría. La mezcla se agitó a ta durante 10 min para obtener una solución. La mezcla se enfrió a 20 °C y nitrito de sodio (79,7 g, 1,27 mol) se añadió en partes durante 5 h a 22-28 °C con agitación rápida. (Nota: se observó cierto desprendimiento de gases y también se produjo una ligera exotermia que se controló con facilidad usando un baño de agua fría). Se añadió DCM (12 l) y la mezcla se calentó a 27 °C. Se añadió agua (4400 ml) (Nota: desprendimiento de gases al principio). Se añadió lentamente a la mezcla una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (~1500 ml) para basificar el pH ~ 9,0 (Nota: se desprendió una importante cantidad de gas). Se añadió a la mezcla una solución de bisulfito de sodio (32 g, 0,30 mol en agua (100 ml). La mezcla se agitó a 27 °C durante 15 min y el pH se volvió a ajustar a ~9,0. La capa de DCM se separó y se concentró a vacío (200-100 mmHg, 26,7- 13,3kPa) a una temperatura de baño de 40 °C hasta que el peso residual fue ~2300 g (-1750 ml). A este residuo se añadió MTBE (1500 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó 10 min a 20 °C y a continuación se filtró. El sólido se secó 16 h a 30 °C a vacío (5 torr, 666 Pa) para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema. Pureza de HPLC >99 %. PF: 216-218 °C.

Etapa 9. 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina. En un reactor equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador, embudo de adición y entrada/salida de nitrógeno se introdujo 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol (311 g, 942 mmol). Al sólido se añadió acetonitrilo (2500 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó para obtener una suspensión. A la suspensión se añadió DIPEA (246.2 ml, 1,41 mol), seguido por DMF (218,8 ml, 2,83 mol). La suspensión resultante se agitó durante 5 min a 20 °C. Se añadió a la suspensión POCl₃ (217 g, 1,41 mol) a 20 -40 °C para obtener una solución de color naranja. La mezcla se calentó a 80 °C y se mantuvo a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 10 °C y se añadió lentamente una solución de hidróxido de amonio (622 ml del 28 %) en agua desionizada (5550 ml) durante 1,5 h, manteniendo la temperatura inferior a 20 °C. Tras finalizar la adición del hidróxido de amonio, la suspensión resultante se agitó durante 40 min a 10-20 °C. El producto sólido se recogió por filtración y se secó toda la noche a 40 °C a vacío (5 torr, 666 kPa) para obtener el compuesto del título como un sólido de color marrón, con pureza determinada mediante HPLC >99 %.

Etapa 10. (S)-2-(metoxicarbonilamino)propilcarbamato de bencilo. A una suspensión de clorhidrato de (S)-1,2-diaminopropano (50 g, 340 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió carbonato de potasio (1190 mmol). La suspensión se agitó y se filtró para recoger el filtrado. El filtrado se enfrió a 0-5 °C y se agitó mientras cloroformiato de bencilo (51 ml, 357 mmol) se agregó gota a gota. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0-5 °C, y a continuación se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante toda la noche. A esta mezcla se añadió gota a gota trietilamina (71 ml, 510 mmol) y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió lentamente cloroformiato de metilo (28 ml, 357

mmol) a 0-5 °C y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre agua. Los compuestos orgánicos volátiles se eliminaron a vacío. La suspensión acuosa resultante se filtró para recoger los sólidos, y la torta del filtro se lavó a continuación con acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco (65 g, pureza determinada mediante HPLC de 92-94 %). Muchas recristalizaciones en acetato de etilo proporcionaron el compuesto del título como un sólido de color blanco, pureza determinada mediante HPLC >99,5 %.

Etapa 11. Sal de ácido clorhídrico del (S)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de metilo. Una solución de (S)-2-(metoxicarbonilamino)propilcarbamato de bencilo en metanol se hidrogenó con un catalizador de paladio al 5 % en carbono a 50-60 psi (345-414 kPa). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para obtener un aceite incoloro. 60g del aceite incoloro se disolvieron en 200 ml de diclorometano anhidro y la solución se enfrió a 0-5 °C en un baño de hielo-agua. Una solución de HCl en metanol (ca. 75 ml) se añadió gota a gota hasta que el pH de la solución fue < 1. La suspensión resultante se agitó a 0-5 °C durante 30 min. y a continuación el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con diclorometano y a continuación con hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Etapa 12. 3-Bromo-5-cloro-2-fluorobenzaldehído. Una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (327 g, 98 %, 2,274 mol) y THF (1,9 l, calidad HPLC) se enfrió a -75 °C (baño de hielo seco-metanol) bajo atmósfera de argón. Una solución 1,6 M de n-BuLi/hexano (1,47 l, 2,35 mol) se añadió lentamente a la mezcla de -72 a -67 °C durante 1 h. La mezcla se agitó de -72 a -67 °C durante 30 min para obtener una suspensión de color amarillo claro. 2-Bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (435 g, 97 %, 2,02 mol) se añadió lentamente a la mezcla de -72 a -67 °C durante 30 min, y a continuación la mezcla se agitó de -72 a -67 °C durante 30 min más. Dimetilformamida (230 g, 99,5 %, 3,14 mol) se añadió lentamente a la mezcla de -70 a -65 °C durante 30 min y a continuación la mezcla se agitó de -72 a -65 °C durante 30 min para obtener una solución de color marrón claro. El baño de enfriamiento se retiró y a continuación se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (720 ml) al lote de -60 a -30 °C durante 15 min para obtener una mezcla turbia. Se añadió rápidamente ácido clorhídrico 6 N a la mezcla de -30 a 10 °C durante 15 min hasta pH a, y a continuación se añadió acetato de etilo (2,0 l) de 10 a 20 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 800 ml) y salmuera (1 x 500 ml), se secó con sulfato de magnesio, y se filtró. El filtrado se concentró a vacío (60-65 °C) para obtener el compuesto del título como un aceite oscuro viscoso que solidificó después de reposar varias horas. RMN¹H (CDCl₃): δ 7,76-8,30 (m, 2H), 10,0-10,8 (br s, 1H); MS m/z 238,0(M+1).

Etapa 13. Ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico. Una mezcla agitada de 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzaldehído (415 g), terc-butanol (1,2 l) y agua (1,2 l) se calentó a 30 °C y a continuación se añadió permanganato de potasio (335 g, 2,12 mol) (5 partes) al lote a 40-45 °C durante 1 h. El contenido de color púrpura oscuro se calentó escalonadamente a 45-50 °C durante 30 min, 50-55 °C durante 30 min. y 55-60 °C durante 30 min. para conseguir una suspensión de color púrpura amarillado. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 20 °C, y a continuación se añadió una solución saturada de sulfito de sodio a 22-27 °C, hasta que se obtuvo un ensayo negativo para peróxido. Se añadieron secuencialmente agua caliente (2,5 l, -50 °C) y una solución saturada de carbonato de sodio (100 ml) a la mezcla durante 15 min. La suspensión oscura se filtró a través de un lecho de celite de 1 cm, y la torta del filtro se lavó con agua caliente (4 x 1 l, -50° C). El filtrado combinado se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 6 N a pH 1 para obtener una suspensión oleosa de color amarillo. Se añadió acetato de etilo (3 l) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa orgánica (superior) se lavó con agua (1,2 l), se secó con sulfato de magnesio, se filtra, y se concentró a vacío (60-65 °C) para dar una suspensión espesa de color amarillo. Se añadió hexano (700 ml) al residuo y la suspensión se enfrió a 5-10 °C. El sólido se recogió por filtración, y la torta del filtro se secó a vacío (65 °C) durante toda la noche para tener el compuesto del título como un sólido de color amarillo. pf 150-152 °C; pureza determinada mediante HPLC (225 nm): 97,5 %; RMN¹H (d₆-DMSO): δ 7,82 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 13,82 (br s, 1H); MS m/z 254 (M+H).

Etapa 14. 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo Una mezcla de ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico (243 g, 97,5 %, 0,935 mol), trietilamina (105 g, 99,5 %, 1,02 mol), y terc-butanol (1,4 l) se calentó a 74 °C. Una solución de difenilfosforil azida (260 g, 97 %, 0,916 mol) en tolueno (960 ml) se añadió lentamente a la mezcla a 75-79 °C durante 1 h (reflujo suave). La mezcla se calentó lentamente a 83 °C durante 30 min y se mantuvo a 83-84 °C (reflujo suave) durante 1 h. El contenido se concentró a vacío (65-70 °C) para dar un aceite viscoso. Se añadieron secuencialmente tolueno (2 l) y agua (1,5 l) al lote, y la mezcla se agitó a continuación a 35 °C durante 15 min. La capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (400 ml) y agua (400 ml). La capa orgánica se concentró a vacío (60-65 °C) hasta ~350 ml de residuo (pureza ~94 %). Se añadió acetato de etilo/hexano al 10 % (~1,2 l, v/v) al lote, y la mezcla se calentó a continuación a 50 °C durante 15 min para dar una solución homogénea de color amarillo claro. Se transfirió una solución de acetato de etilo/hexano a un lecho de gel de sílice prefabricado (1,8 kg, malla 70-200mesh)/hexano en un embudo de adición de 4 l de Pyrex Buchner (con discos fritos gruesos, 40-60 µm, 16 cm de diámetro, 18 cm altura). El producto de carbamato de t-butilo se eluyó (por gravedad) lentamente con acetato de etilo/hexano al 3-5 % (volumen total ~5 l, v/v) para recoger el compuesto del título como un sólido de color crema. pf 87-88 °C; pureza determinada mediante HPLC (225 nm): 97-98 %; RMN¹H (d₆-DMSO): δ 1,48 (s, 9H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 1H), 9,42 (s, 1H); MS m/z 325 (M+H).

Etapa 15. (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo. En un reactor de cuatro bocas equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un condensador con purga de nitrógeno se introdujo 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina (300,0 g), sal de ácido clorhídrico de (S)-1-aminopropan-2-ilcarbamato de metilo (174,3 g), carbonato de sodio (365,7 g) t DMSO (2400 ml). La mezcla se calentó con agitación durante 18 h a una temperatura interna de 90 °C. La mezcla se enfrió a 40 °C. Se añadió tolueno (3870 ml) a 37-43 °C con agitación. Se añadió agua (7200 ml) a 37-43 °C. La capa de tolueno se separó a 37-43 °C. A la capa de tolueno se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio 1 al 15 % (3870 ml) y el pH de la capa acuosa se ajustó a pH ~ 5,0 por adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % a 37-43 °C. El ajuste de pH necesitó -20 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %.. A continuación, la capa de tolueno se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2880 ml) a 37 -43 °C. La capa de tolueno que contenía el compuesto del título se utilizó como entrada en la etapa 17.

Etapa 16. 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo. En un reactor equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador, y manta calefactora bajo atmósfera de nitrógeno se introdujo 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo (33,0 g), bis(pinacolato)diboro (447,0 g), acetato de potasio (405,6 g) y tolueno (2700 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y se añadió PdCl₂(dppf) (50,4 g). A continuación, la mezcla se calentó a 108 ± 2 °C. (Nota: la mezcla se oscureció a 50 -60 °C) Una solución de 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo (414 g) en tolueno (1770 ml) se añadió t 108 ± 2 °C durante 70 min. La mezcla se mantuvo a 108 ± 2 °C durante 15 min. La mezcla se enfrió a ta bajo flujo de nitrógeno y a continuación se filtró a través de celite. El filtrado que contenía el compuesto del título se utilizó como entrada en la etapa 17.

Etapa 17.
(S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(ferf-butoxycarbonilamino)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-icarbamato de metilo En un reactor se introdujo (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (3870 ml de solución en tolueno, ~382 g, 0,861 mol) y 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (4470 ml solución en tolueno, ~467,0 g, 1,26 mol). A la solución resultante de color marrón se añadió una solución de carbonato de sodio (349,8 g, 3,30 mol en agua (1400 ml). Se añadió a la mezcla PdCl₂(dppf) (34,5 g , 0,047 mol). La mezcla se calentó a 80 °C con agitación y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 40 °C y se filtró a través de celite. Las capas del filtrado se separaron. La capa de tolueno que contenía el compuesto del título se utilizó directamente como entrada en la etapa 18.

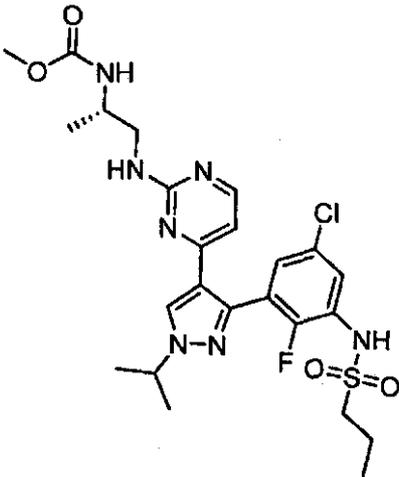
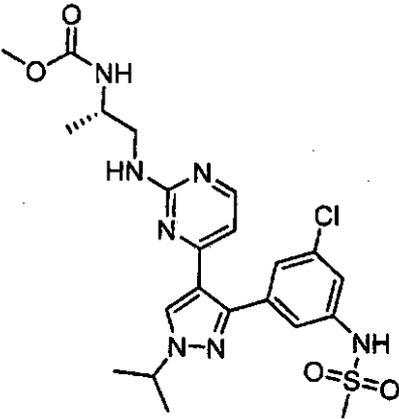
Etapa 18.
(S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilami-no)propan-2-ilcarbamato de metilo. En un matraz se introdujo (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(terc-butoxicarbonilamino)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-icarbamato de metilo (~7,3 l, solución en tolueno, ~483,3 g, 0,86 mol) a 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la solución HCl 12 N (574,3 ml, 6,95 mol) durante ~20 min manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La adición de HCl produjo una exotermia desde 19 °C a 24 °C. La mezcla se agitó a 20 -23 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción (3100 ml). La mezcla se agitó 10 min a 20 °C. La capa acuosa se separó y se lavó con 2-metilTHF (3100 ml). Se añadió lentamente a la capa acuosa una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (~778 ml). El pH de la capa acuosa fue ~ 8,5. La capa acuosa se extrajo con 2-metilTHF (2 X). (3825 ml). La capa de 2-metilTHF se concentró a vacío (60 mmHg, 8 kPa, 40 °C). El residuo se diluyó en 2-metilTHF (~3800 ml) para proporcionar una solución del compuesto del título, que se utilizó directamente como entrada en la etapa 19. pureza determinada mediante HPLC: 95 %.

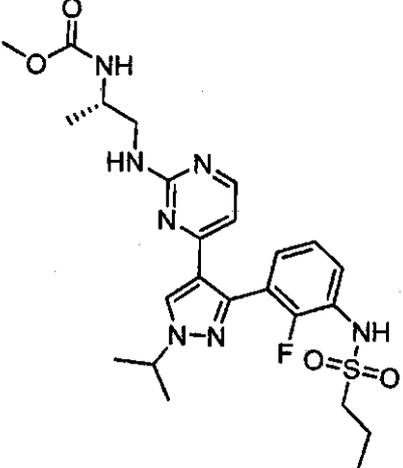
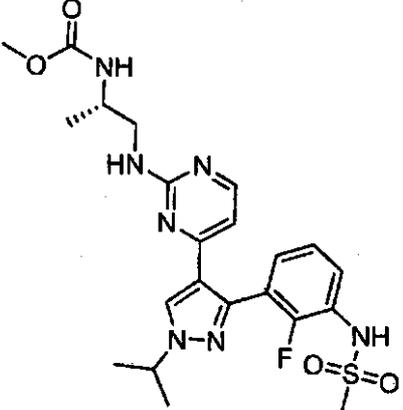
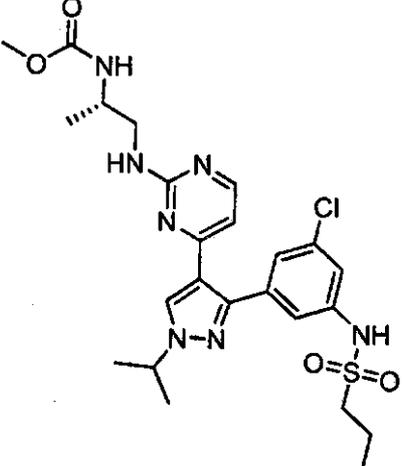
Etapa 19.
(S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo. En un matraz se introdujo (S)-metil 1-(4-(3-(3-amino-5-chlo-ro-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo (□ -3,8 l, solución en metilTHF, ~396,5 g, 0,86 mol) a 20 °C. Se añadió a la solución trietilamina (435,0 g, 4,3 mol). La solución se enfrió de 0 to -5 °C. Se añadió a la solución cloruro de metanosulfonilo (246,0 g, 2.15 mol) gota a gota con agitación durante 20 min de 0 a -5 °C. La mezcla se dejó calentar a 18-20 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió agua (2115 ml) durante 30 min a 18-20 °C. La mezcla se agitó 10 min a 20 °C tras finalizar la adición. A continuación, el pH se ajustó entre 6,0 y 6,5 con HCl 2 N (~1230 ml). A continuación, el pH se ajustó a to 7 -7,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó 10 min a 20 °C. Las capas se separaron. La capa de 2-metilTHF que contenía el compuesto del título se utilizó directamente como entrada en la etapa 20.

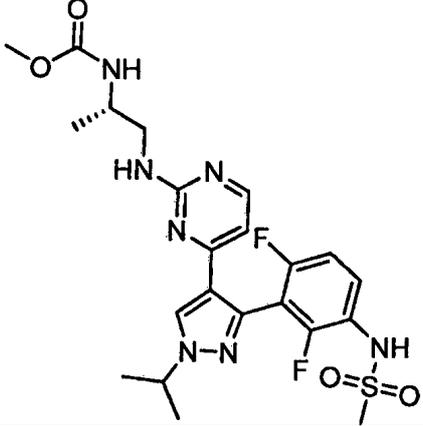
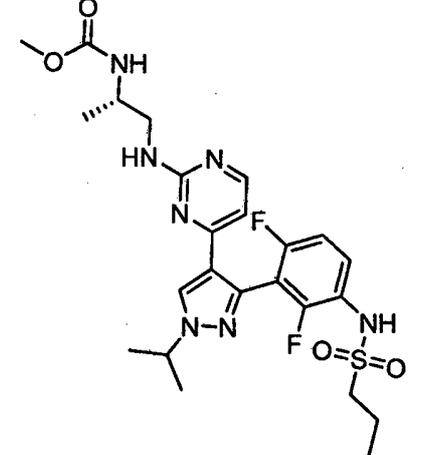
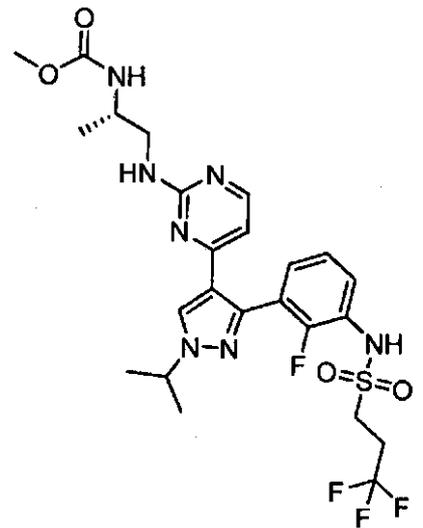
Etapa 20.
N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato de metilo. En un matraz se introdujo (S)-metil 1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)propan-2-ilcarbamato de metilo.(~3,8 l, solución en metilTHF, ~531,5 g, 0,86 mol). Se añadió a la solución una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N (574,3 ml, 5,34 mol) a 15-20 °C con agitación. La mezcla se agitó fuertemente a

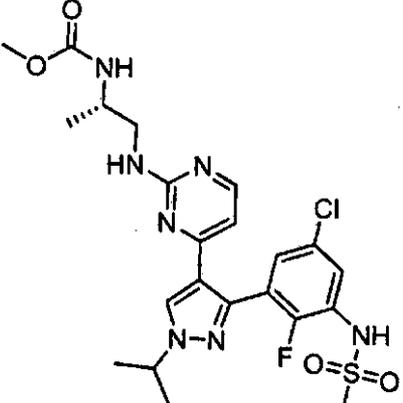
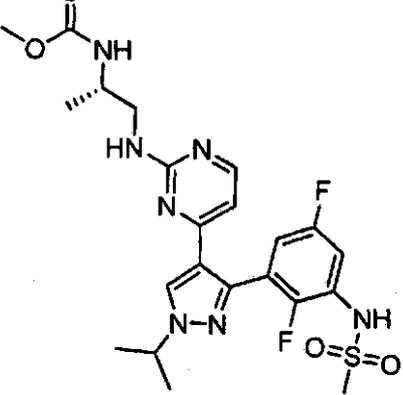
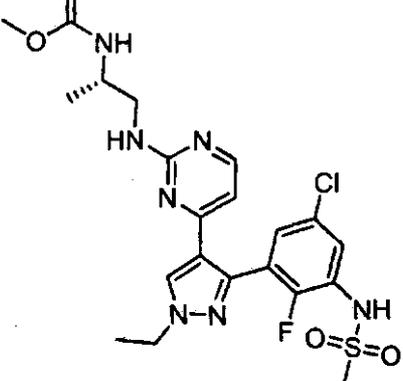
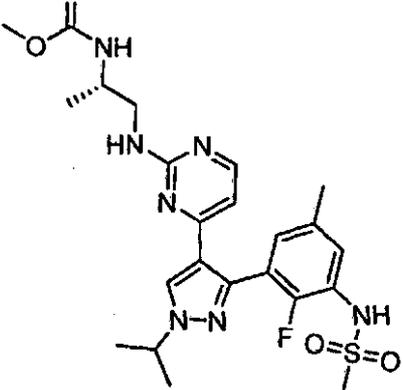
- 20-23 °C durante 30 min y la agitación se detuvo. Se descartó la capa acuosa. Se añadió HCl 2N (~ 410 ml) a la capa orgánica para ajustar el pH a 6,0-6,5, y a continuación se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (~30 ml) para ajustar el pH ~ 8,5. Se descartó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al 15 % (2000 ml). La capa orgánica se concentró a vacío (80 torr, 10,6 kPa) con una temperatura de baño de 45 °C para dar una solución de color marrón (780 g). La solución se diluyó con 2-metilTHF (3500 ml), y a continuación se añadió una suspensión de carbón activado PICA HP 120N (90 g, CDH858) en 2-metilTHF (1 l). La suspensión resultante de color negro se calentó a 60 °C y se mantuvo a 60 °C durante 16 h. Después del reposo de 16 h, el contenido en paladio fue de 309 ppm. La mezcla se enfrió a 20 °C y se filtró a través de una almohadilla de celite (prehumedecida con 2-metilTHF). El matraz de reacción se enjuagó con 2-metilTHF (500 ml). El líquido del enjuagado se vertió seguidamente por la torta del filtro PICA/celite. A este filtrado se añadió resina PL-TMT (90 g). La suspensión resultante se calentó a 60 °C con agitación y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h. Después de 4 h a 60 °C, el contenido en Pd fue de 2,3 ppm. La mezcla se enfrió a 20 °C y se agitó durante toda la noche a 20 °C. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite (prehumedecida con 2-metilTHF). El filtrado se concentró a vacío (100 -80 torr, 13,3-10,7 kPa) a 40 -45 °C para obtener un aceite de color naranja. Este aceite residual se disolvió en 3 l de etanol 200 proof por calentamiento a 78 °C. La solución resultante de color naranja transparente se enfrió a continuación a 20 °C durante 3h, y se formó un precipitado. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se mantuvo a 0 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (300 ml). El sólido se secó 14 h a 40 °C para obtener el compuesto del título; PF: 186-189 °C.
- Los compuestos de la siguiente tabla 1 se prepararon de manera análoga a los ejemplos anteriores, usando los materiales de partida adecuados:

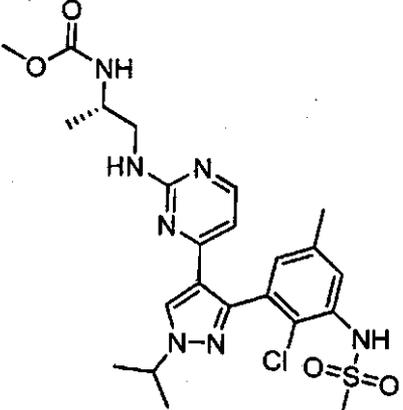
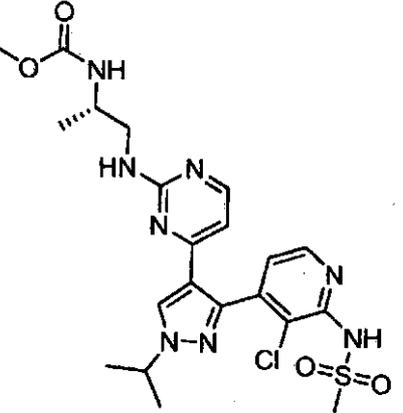
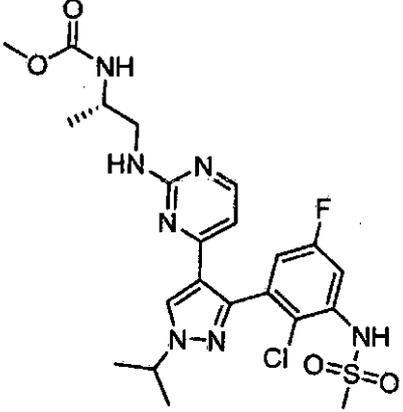
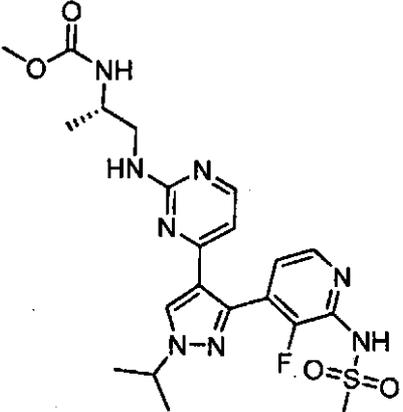
Tabla 1

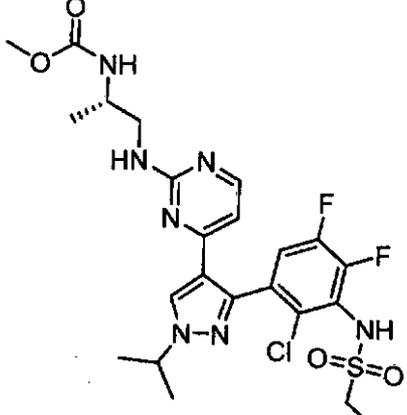
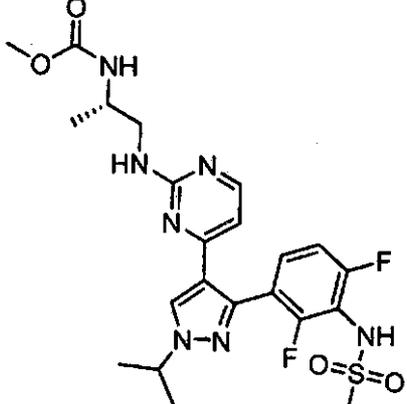
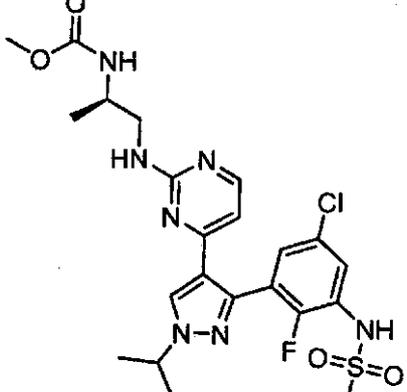
Nº Comp.	Estructura	A375 CP Cl ₅₀ (p.M)	BRAF V600E biochemical Cl ₅₀ (mM)	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz y/o MS (m/z)
1		0,002		RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,63 (hept, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,05 (q, 2H), 1,88 (q, 2H), 1,58 (d, 6H), 1,02 (d, 3H), 0,97 (t, 3H); MS m/z 568,2 (M + 1).
2		0,018	0,0008	MS m/z 522,1 (M + 1)

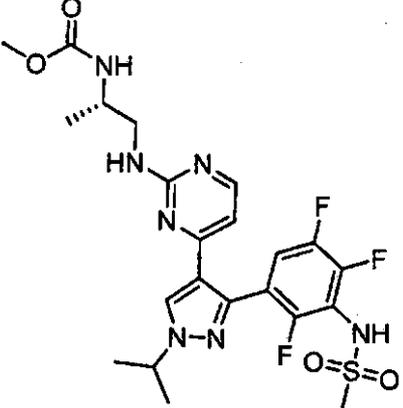
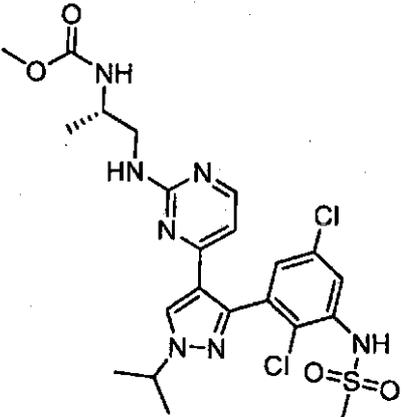
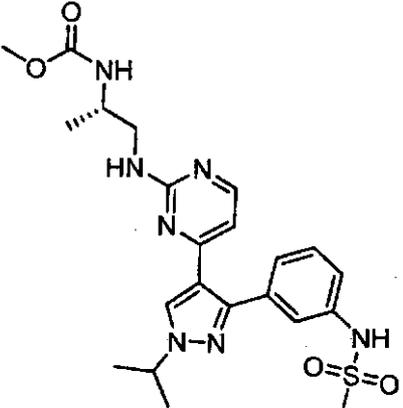
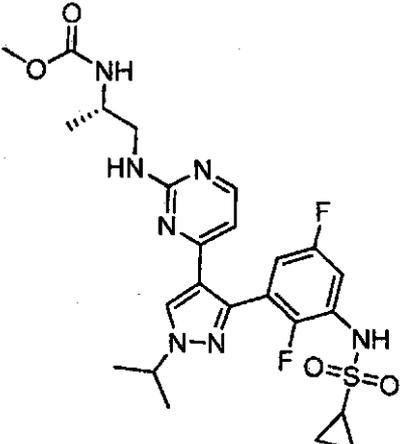
3		0,002		MS m/z 534,1(M + 1)
4		0,033	0,0023	MS m/z 506,1(M+1)
5		0,001	0,0002	MS m/z 550,1 (M + 1)

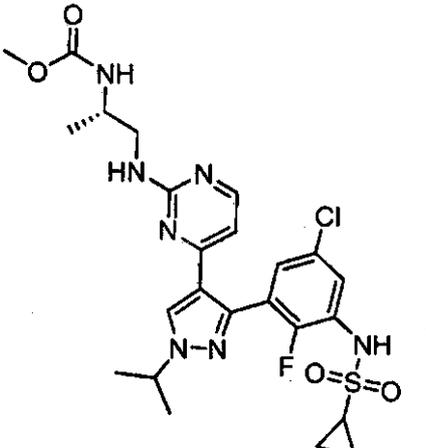
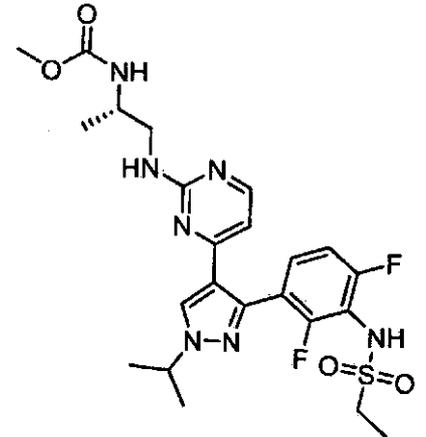
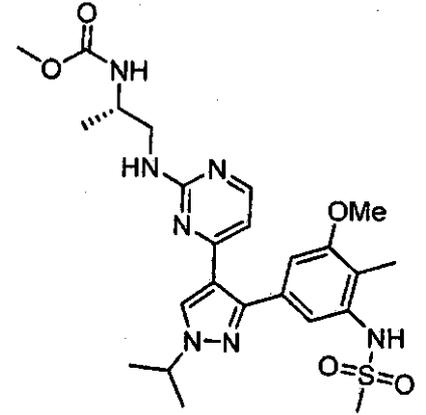
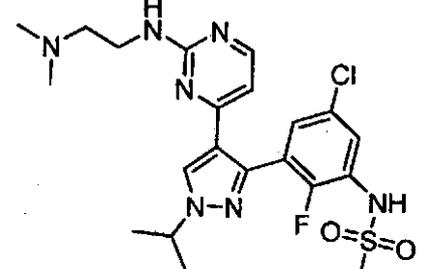
6		0,046	0,0039	MS m/z 524,2 (M + 1)
7		0,008	0,0007	MS m/z 552,2 (M + 1)
8		0,027		MS m/z 588,2 (M + 1)

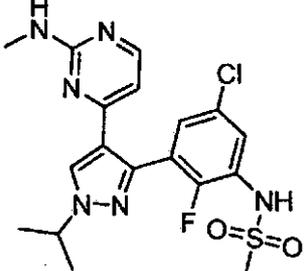
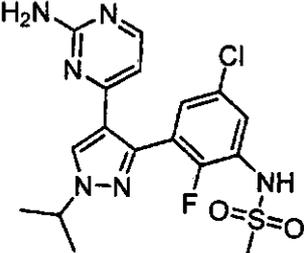
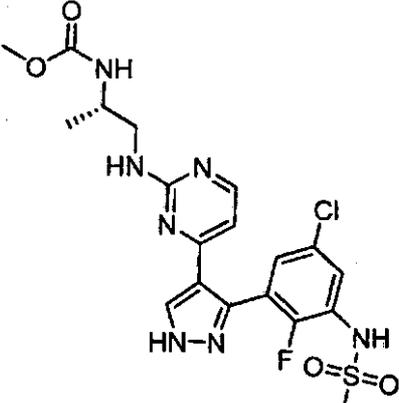
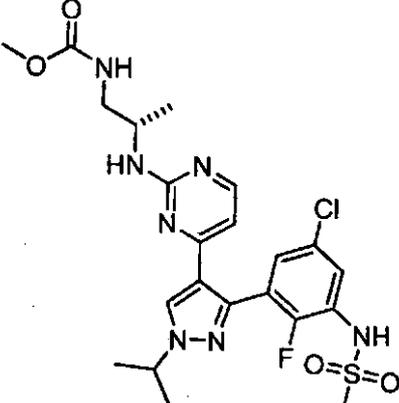
9		0,002	0,0003	<p>RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 6,65 (brs, 1H), 4,63 (hept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 1,02 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H). MS m/z 540,1 (M + 1)</p>
10		0,003	0,0006	<p>RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,37 (ddd, 1H), 7,08 (ddd, 1H), 6,62 (brs, 1H), 4,63 (hept, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,58 (d, 6H), 1,12 (d, 3H); MS m/z 524,1 (M + 1).</p>
11		0,003	0,0005	<p>RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,65 (brs, 1H), 4,28 (q, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,54 (t, 3H), 1,02 (d, 3H); MS m/z 526,0 (M + 1).</p>
12		0,004	0,00095	<p>¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,60 (d, 6H), 1,10 (d, 3H). MS (ESI) m/z: 521 (M+H)+.</p>

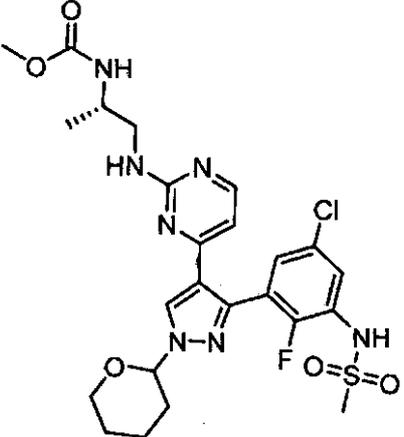
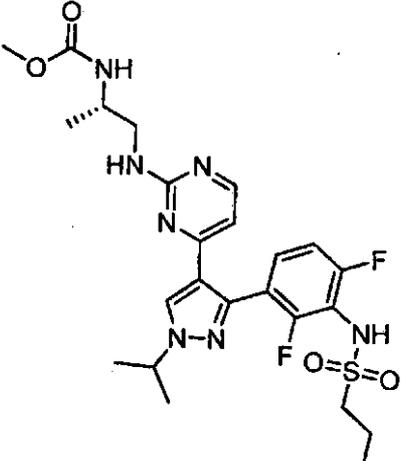
13		0,006	0,0010	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,10 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,65 (d, 6H), 1,20 (d, 3H). MS (ESI) m/z: 537 (M+H) ⁺ .
14		0,079		MS m/z 523,1 (M + 1) ¹
15		0,004	0,0011	MS m/z 540,1 (M + 1)
16		1,4	0,024	MS m/z 507,2 (M + 1)

17		0,002		MS m/z 478,1 (M + 1)
18		0,012		<p>RMN ¹H 400 MHz (CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,61 (hept, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,23 (q, 2H), 1,58 (d, 6H), 1,43 (t, 3H), 1,02 (d, 3H); MS m/z 573,1 (M + 1).</p>
19		0,093	0,0061	MS m/z 524,1 (M + 1)
20		0,007	0,0008	MS m/z 540,2 (M + 1)

21		0,045		^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,20 (s, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,50 (d, 6H), 1,05 (d, 3H). MS (ESI) m/z : 542 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
22		0,006		^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 1,70 (d, 6H), 1,20 (d, 3H). MS (ESI) m/z : 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
23		1,15		MS m/z 488,2 ($\text{M} + 1$)
24		0,023		MS m/z 550,1 ($\text{M} + 1$)

25		0,002		MS m/z 566,1 (M + 1)
26		0,014	0,0017	MS m/z 538,2 (M + 1)
27		>20	0,39	MS m/z 532,2 (M + 1)
28		0,55	0,09	MS m/z 496,1 (M + 1)

29		0,076	0,008	MS m/z 439,0 (M + 1)
30		0,069	0,0043	MS m/z 425,1 (M + 1)
31		0,18	0,0008	MS m/z 497,9 (M + 1)
32		0,031	0,0029	MS m/z 540,1 (M + 1)

33		0,007		MS m/z 582,1 (M + 1)
34		0,013	0,0027	RMN ¹ H 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,62 (hept, 1H), 3,71-3,74 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,05 (q, 2H), 1,88 (q, 2H), 1,58 (d, 6H), 1,02 (d, 3H), 0,97 (t, 3H); MS m/z 552,1 (M + 1).

Ejemplo 122

Ensayo homogéneo de proximidad por luminiscencia amplificada B-Raf V600E/Mek (B-Raf V600E Biochemical)

5 B-Raf (V600E; 4 pM) y Mek biotinilado (quinasa de muerte; 10 nM) se combinaron a concentraciones finales 2X en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, 15 mM de MgCl₂, 0,01 % de BSA y DTT 1 mM) y se dispensaron 10 ml por pocillo en placas de ensayo (placas de ensayo de 384 pocillos Greiner de color blanco n° 781207) que contenían 0,5 ml de 40X de un compuesto de la invención diluido en DMSO al 100 %. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

10 La reacción de actividad de la quinasa B-Raf se inició por adición de 10 ml por pocillo de 2X ATP (10 M) diluido en tampón de ensayo. Tras 3 horas, las reacciones se detuvieron por adición de 10 ml de reactivo de detención (EDTA 60 mM, Tween 20 al 0,01 %). El producto fosforilado se midió usando un anticuerpo contra p-MEK de conejo (Cell Signaling, n° 9121) y el kit de detección Alpha Screen IgG (ProteinA) (PerkinElmer n° 6760617R), por adición de 30 ml al pocillo de una mezcla del anticuerpo (dilución 1:2000) y perlas de detección (dilución 1:1000 de ambas perlas) en tampón de perlas (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween 20 al 0,01 %). Las adiciones se llevaron a cabo en condiciones de oscuridad para proteger las perlas de detección de la luz. Se colocó una tapa en la parte superior de la placa, y la placa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. La luminiscencia se leyó en un instrumento PerkinElmer Envision. La concentración de cada compuesto que ocasionaba una CI de inhibición del 50 % (CI₅₀) se calculó mediante regresión no lineal usando el programa informático para análisis de datos XL Fit.

15 Los compuestos de la invención, en forma de libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, mostraron valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, tal como se indica en los ensayos in vitro descritos en la presente solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la invención muestran preferiblemente un valor de CI₅₀ en el intervalo de 1 x 10⁻¹⁰ a 1 x 10⁻⁵ M, preferiblemente inferior al 500 nM, 250 nM, 100 nM y 50 nM para V600E B-Raf.

20 Por ejemplo, los datos de la CI₅₀ para algunos compuestos de la invención en el ensayo homogéneo de proximidad por luminiscencia se han señalado en la Tabla, más arriba.

30

Ejemplo 123Ensayo de proliferación en células A375 (A375 CP)

5 A375 es una línea celular de melanoma que contiene la mutación B-Raf V600E. Las células A375-luc diseñadas mediante ingeniería genética para expresar luciferasa se sembraron en placas de 384 pocillos de color blanco y fondo transparente a razón de 1.500 células/50lls/50 µl/pocillo en DMEM que contenía FBS al 10 %. Los compuestos de la invención disueltos en DMSO al 100 % a concentraciones adecuadas se transfirieron a las células mediante un robot Pin Tool (100 nl). Las células se incubaron durante 2 días a 25 °C, a continuación se añadieron a cada pocillo 25 µl de BrightGlo™ y las placas se leyeron mediante luminiscencia. La concentración de cada compuesto que ocasionaba una CI de inhibición del 50 % (CI₅₀) se calculó mediante regresión no lineal usando el programa informático para análisis de datos XL Fit.

15 Los compuestos de la invención, en forma de libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, mostraron valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, tal como se indica en los ensayos *in vitro* descritos en la presente solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la invención muestran preferentemente un valor de CI₅₀ en el intervalo de menos de 500 nM, 250 nM, 100 nM y 50 nM para el tipo natural y para V600E B-Raf.

20 Por ejemplo, los datos de la CI₅₀ para algunos compuestos de la invención en el ensayo de proliferación con células A375 se muestran en la Tabla, más adelante.

Ejemplo 124Inmunoensayos

25 Las células se sembraron en 1640 RPMI + 10 % FBS a una densidad de 30 x 10³ células en 96 pocillos en placas tratadas para el cultivo de tejidos, y a continuación se incubaron durante 24 horas a 37 °C y CO₂ al 5 % antes de añadir los compuestos. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO y a continuación se añadieron a las células (concentración final en DMSO del 0,1 %) y se incubaron durante 3 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Los niveles de pMEK y pERK se midieron usando un kit de inmunoensayo tipo sándwich (Meso Scale Discovery). Los sobrenadantes del cultivo se retiraron, y las células se lisaron por adición de un tampón de lisis frío (incluido en el kit) durante 30 minutos con agitación suave. Para la detección de pMEK1/2 (Ser217/221) y pERK1/2 (Thr/Tyr202/204, Thr/Tyr185/187), los lisatos se añadieron a las placas revestidas con anticuerpo de bloqueo incluido en el kit y se incubaron durante toda la noche a 4 °C con agitación. Las placas se lavaron, y las fosfoproteínas se detectaron usando los anticuerpos marcados incluidos y se leyeron en un instrumento Sector 6000.

Ejemplo 125Ensayo de viabilidad con células SW620

40 Las células SW620 se sembraron en 1640 RPMI + 10 % FBS a una densidad de 1500 células en 96 pocillos en placas tratadas para el cultivo de tejidos de paredes negras y fondo transparente. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO y a continuación se añadieron a las células (concentración final en DMSO del 0,1 %) y se incubaron durante 4 días a 37 °C y CO₂ al 5 %. Para medir la viabilidad celular, las placas de cultivo se llevaron a temperatura ambiente, se retiró el medio de cultivo, y se añadieron 200 µl de reactivo Cell Titer-Glo (Promega, componentes del kit mezclados de acuerdo con el protocolo del fabricante y diluidos 1:2 a continuación con medio de factor) a cada pocillo. Las placas se agitaron durante 5 minutos, y a continuación se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se determinó la luminiscencia (Trilux, Perkin Elmer).

Ejemplo 126Ensayo de Rat1 en agarosa blanda

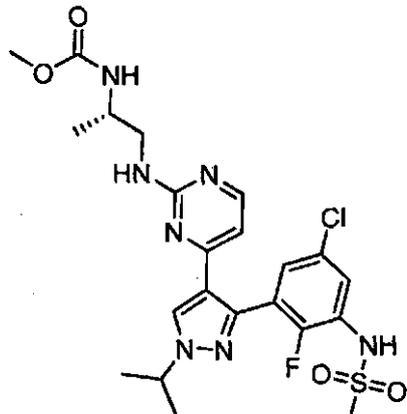
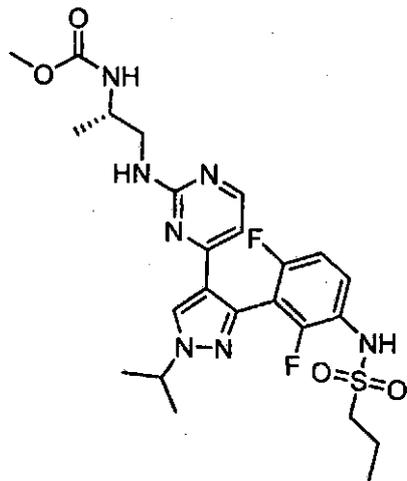
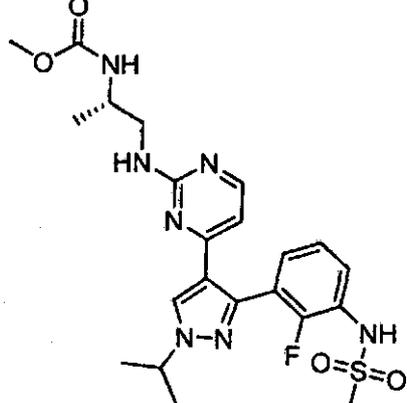
55 Las células Rat1 se suspendieron en agarosa al 1 % (Lonza) a una densidad de 1000 células por 96 pocillos. La mezcla agarosa/células se dejó solidificar. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO y a continuación se añadieron a la parte superior de la mezcla de células y agarosa (concentración final en DMSO del 0,2 %) y se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 %. Después de 17 días, se determinó el crecimiento de colonias por incubación de células con alamarBlue (TREK Diagnostics) y medida de la actividad metabólica con un lector de placas Spectramax (Molecular Devices, Inc; absorbancia medida a 562 nm).

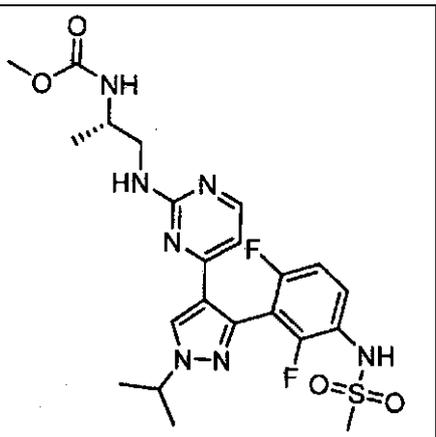
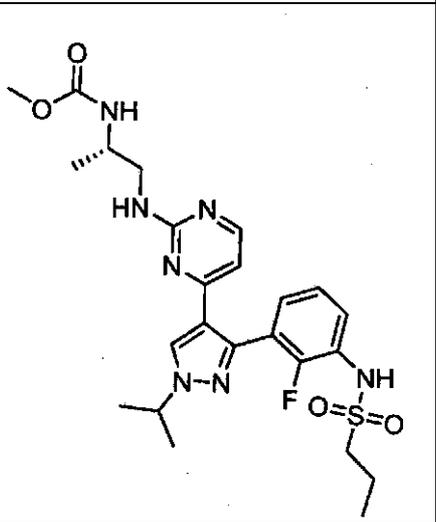
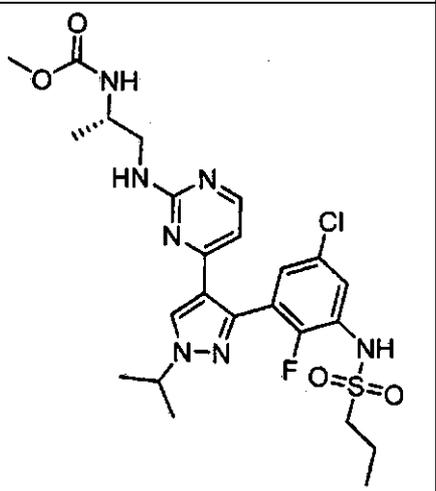
Ejemplo 127Ensayo de aclaramiento de microsomas hepáticos

65 El ensayo *in vitro* de aclaramiento de microsomas está diseñado para evaluar riesgos potenciales de los compuestos asociados con la estabilidad del metabolismo hepático. El compuesto de ensayo (1 µM) se incubó con microsomas

5 hepáticos (0,5 mg/ml) procedentes de diferentes especies (ratón, ratas, mono, perro y ser humano) y NADPH (1 mM) en tampón fosfato de potasio 100 mM a 37 °C. En los puntos temporales de reacción específicos (0, 5, 10 y 30 minutos), se extrajeron alícuotas de la reacción y las reacciones se finalizaron por adición de acetonitrilo enfriado en hielo que contenía un patrón interno de espectrometría de masas. Las muestras se centrifugaron y el sobrenadante se analizó mediante LC-MS/MS. La semivida metabólica *in vitro* ($t_{1/2}$, min) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}, ml/min/mg) se basan en la velocidad y extensión del metabolismo del compuesto de ensayo, determinadas a partir de la desaparición del compuesto progenitor de la mezcla de reacción. Estos valores se pueden escalar para predecir la tasa de aclaramiento hepático (CL_h, ml/min/kg) y la tasa de extracción (ER, expresadas como cociente entre el aclaramiento metabólico hepático previsto y el flujo de sangre hepática en dichas especies). Por lo general, los compuestos con un valor de CL_{int} o ER *in vitro* elevado previsto se consideran con un elevado riesgo de metabolismo limitante de la exposición *in vivo*.

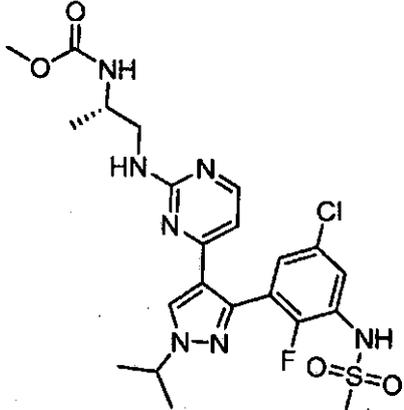
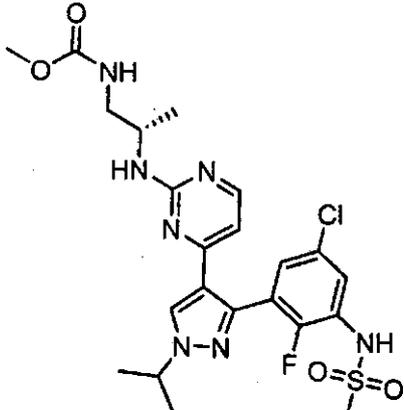
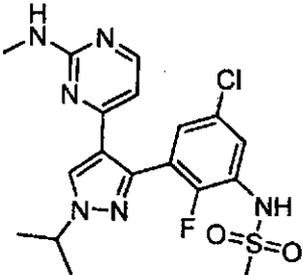
Las tasas de extracción medidas para algunos compuestos de la invención se proporcionan en la tabla siguiente.

Comp.	Estructura	ER Humano	ER Ratón
9		<0,21	0,48
7		0,65	0,91
4		<0,31	0,40

6		0,69	
3		0,69	0,85
1		0,66	0,79

Ejemplo 128Ensayo del gen indicador Bright-Glo para la quinasa MAP A549 p38a

- 5 Las células A549 se transfectaron de forma estable con el indicador impulsado por el promotor de la IL-8, pGL3-IL8-Luc. Las células se sembraron en placas a 4×10^5 /ml en placas de 384 pocillos opacas de color blanco (40ul/pocillo, CD-FBS al 5 %, 1xP/S, DMEM) y se incubaron durante toda la noche (18-20 horas) a 37 °C. Los
- 10 compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO, y a continuación se añadieron 50 nl de solución de ensayo a la incubación ((concentración final en DMSO del 0,1 %). Tras incubación con el compuesto de ensayo durante 30 min, las células se estimularon con 1 ng/ml de IL-1 beta (10 ul de una solución 5 ng/ml por pocillo). Se añadió Bright-Glo (25ul/pocillo) para medir la expresión de la luciferasa tras 7-8 h de estimulación. Los datos de la CI_{50} para algunos compuestos de la invención se proporcionan en la tabla siguiente.

Comp.	Estructura	A549 p38 RGA Cl ₅₀ (M-M)	A375 CP Cl ₅₀ (mM)	cociente (p38 RGA)/ (A375)
9		2,2	0,002	1100
32		0,69	0,031	91
29		17	0,076	220

Ejemplo 129Ensayo farmacocinético in vivo

5 Ensayo farmacocinético completo: Ratones Balb/c macho (n=3, pesos corporales 22-25 g) o ratas Wistar macho (n=3, pesos corporales 250-300 g) recibieron el compuesto de ensayo por vía intravenosa mediante la vena lateral de la cola o bien por vía oral mediante sonda. La formulación fue de forma típica una solución de 2,5 mg/ml del compuesto en PEG300 75 % y % D5W 25 %. Se extrajeron en serie seis muestras de sangre de 50 µl cada una durante 24 h después de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron para separar el plasma. Las muestras de plasma se analizaron y cuantificaron mediante LC-MS/MS.

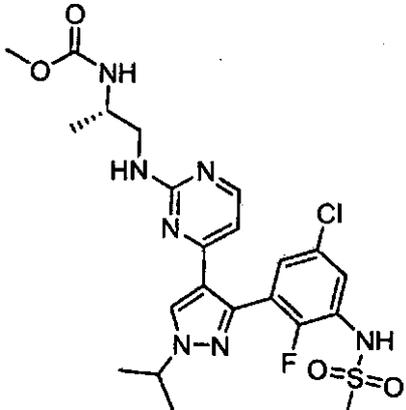
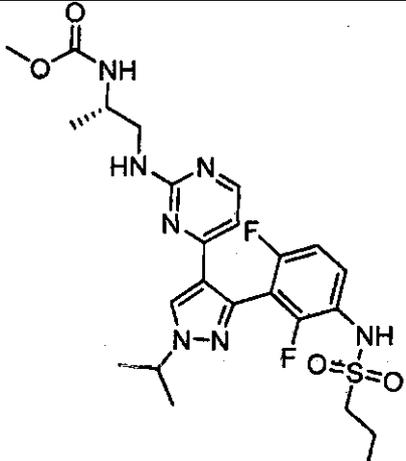
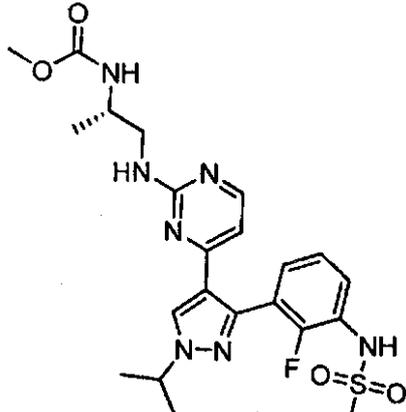
15 Ensayo farmacocinético rápido: Ratones Balb/c macho (n=3, pesos corporales 22-25 g) o ratas Wistar macho (n=3, pesos corporales 250-300 g) recibieron el compuesto de ensayo por vía intravenosa mediante la vena lateral de la cola o bien por vía oral (oralmente) mediante sonda. La formulación fue de forma típica una solución de 2,5 mg/ml del compuesto en PEG300 75 % y % D5W 25 %. Se extrajeron en serie seis muestras de sangre de 50 µl cada una durante 24 h después de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron y el plasma se separó y combinó para los tres animales en cada punto temporal por ruta de dosificación. Las muestras de plasma se analizaron y cuantificaron mediante LC-MS/MS.

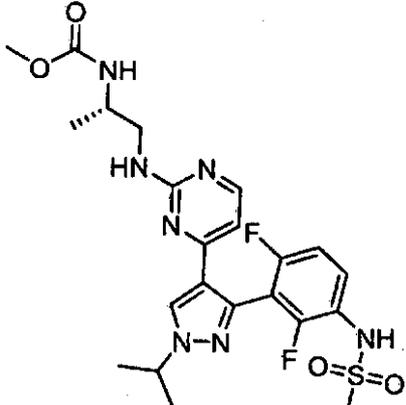
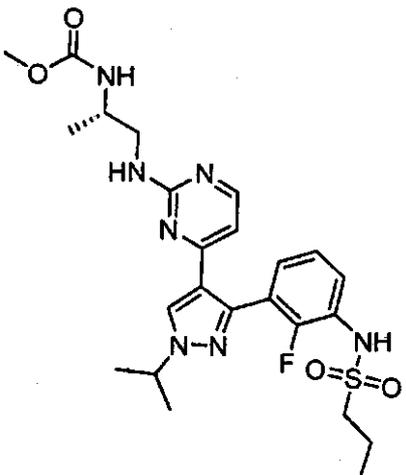
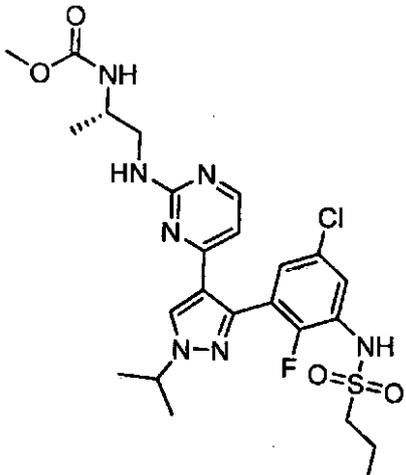
20

En los estudios farmacocinéticos tanto completo como rápido, los siguientes parámetros se calcularon mediante un análisis de regresión no compartimentado con el programa informático Winnonlin 5.0

5 (Pharsight, Mountain View, CA, EE.UU.): aclaramiento en plasma (Cl), concentración máxima en plasma (Cmax), área bajo la curva concentración-tiempo (ABC_{0-inf}) en plasma, y porcentaje de biodisponibilidad oral (F %).

Los parámetros farmacocinéticos en ratón para algunos compuestos de la invención se proporcionan en la tabla siguiente.

Nº compuesto	Estructura	Dosis (mg/kg), Oral/IV	Cl (ml/min/kg)	POABC (h*(µM)	PO Cmax (µM)	F (%)
9		10/2	4,3 ± 0,4	30 ± 4	27 ± 4	43 ± 6
7		10/2	99 ± 13	0,24 ± 0,21	0,15 ± 0,07	8 ± 7
4		10/2	41 ± 9	3,0 ± 0,5	2,0 ± 0,5	36 ± 6

6		10/2	61 ± 6	1,1 ± 0,2	0,60 +0,02	15 ± 3
3		5/2	51 (n=l)	0,20 (n=l)	0,07 (n=l)	6 (n=l)
1		5/2	7,0 (n=l)	9,7 (n=l)	7,4 (n=l)	46 (n=l)

Los compuestos de Fórmula I, en forma de libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, mostraron valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, tal como se indica en los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente solicitud. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I muestran preferentemente un valor de CI_{50} en el ensayo de proliferación con células A375 CP en el intervalo de 250 nM o mejor, preferiblemente inferior a 200 nM, 150 nM, 100 nM y 50 nM.

El grupo 2-(metoxicarbonilamino)-1-propilo de R_1 proporciona un nivel preferido de actividad y selectividad comparado con otras quinasas incluyendo p38. Por ejemplo, se produce un aumento en la actividad superior a 30 veces, entre los compuestos 9 y 29 cuando la CI_{50} de A375 es de 2 nM y 76 nM, respectivamente.

El diseño de sustitución de los compuestos de Fórmula Ib es óptimo para la estabilidad metabólica (ER en ratón y ser humano) con flúor o cloro en la posición R_5 y flúor, cloro, o metilo en la posición R_3 . Compare, por ejemplo, el valor de

ER (humano) para los compuestos 9 y 6 de <0,21 y 0,69, respectivamente.

5 La combinación del grupo 2-(metoxicarbonilamino)-1-propilo en R₁, el motivo de sustitución R₃/R₅ y el grupo metilo en R₄ tiene un efecto sorprendente sobre la exposición total al fármaco (ABC). Véase, por ejemplo, el compuesto 9 (comparado con los compuestos 1, 3, 4, 6 y 7) para los que la ABC, a una dosis oral de 10 mg/kg, es 30±4 nucromolar*h.

Ejemplo 130

10 Eficacia in vivo a 14 días en una modelo de xenoinjerto in vivo de A375 en ratón

15 Células A375 se hicieron crecer en condiciones estériles en una incubadora a 37° C con CO₂ al 5 % durante cuatro semanas. Las células se cultivaron en medio RPMI-1640 suplementado con FBS al 10 %. Las células se pasaron dos veces a la semana con Tripsina/EDTA al 0,05 %. El día del implante, las células se recogieron en HBSS (suero salino equilibrado de Hank). R ratones Nu/Nu hembra (Charles River, 10-11 semanas al inicio del estudio) recibieron un implante de 5x10⁶ células A375/ratón en matrigel al 50 %, 0,2 ml SQ en el flanco derecho, el día 1. A los 19 días después del implante, los ratones se aleatorizaron en 6 grupos (9 ratones por grupo), con un volumen tumoral promedio de 215 mm³ y un peso corporal promedio de 24 g. El compuesto de ensayo se dosificó dos veces al día durante 14 días comenzando el día 19 con un volumen de dosificación de 0,2 ml por dosis, formulado el compuesto a la concentración adecuada para conseguir el nivel de dosis adecuado. Las observaciones clínicas se realizaron a diario. El volumen del tumor y el peso corporal se midieron dos veces a la semana. Criterios de valoración: cualquier animal o grupo que presente una pérdida de peso corporal que supere el 25 % del valor inicial y/o volumen tumoral que supere 3000 mm³.

25 El compuesto 9 (formulado en PEG300 20 % / ETPGS 3 % / agua 77 %) se dosificó de acuerdo con el protocolo anterior usando la siguiente pauta de dosificación:

- Grupo 1: Vehículo, diariamente x14
- 30 Grupo 2: 1 mg/kg Comp. 9, dos veces al día x14
- Grupo 3: 3 mg/kg Comp. 9, dos veces al día x14
- Grupo 4: 10 mg/kg Comp. 9, dos veces al día x14
- Grupo 5: 20 mg/kg Comp. 9, dos veces al día x14

35 Los resultados del volumen tumoral se evaluaron a los 14 días después de la primera dosis. La respuesta parcial se define como tener un crecimiento tumoral de 20-50 % del crecimiento del tumor de control. La enfermedad estable se define como la que tiene un volumen final del tumor comprendido en un +/-20 % del tamaño inicial del tumor. La regresión parcial se define como la que tiene un volumen final del tumor < 80 % del tamaño inicial del tumor.

- 40 Grupo 2: respuesta parcial
- Grupo 3: enfermedad estable
- Grupo 4: respuesta parcial
- Grupo 5: respuesta parcial

45 Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en el presente documento son solo a fines ilustrativos.

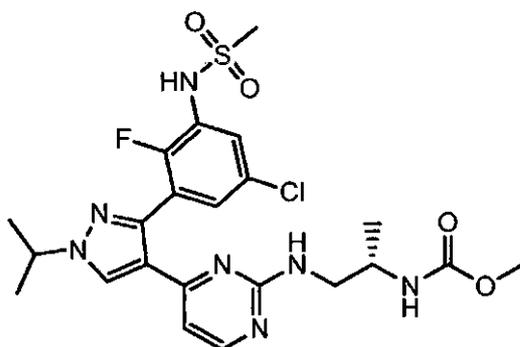
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 N-[(2S)-1-((4-[3-(3-cloro-5-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(3-cloro-5-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(3-cloro-2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 10 N-[(2S)-1-((4-[3-(3-fluoro-2-metanosulfonamidopiridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(2-cloro-3-etanosulfonamido-4,5-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 15 N-[(2S)-1-((4-[3-(2,4-difluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[1-(propan-2-il)-3-(2,4,5-trifluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 20 N-[(2S)-1-((4-[3-(3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-[2,4-difluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(3-ciclopropanosulfonamido-2,5-difluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 25 N-[(2S)-1-((4-[3-(5-cloro-3-ciclopropanosulfonamido-2-fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 30 N-[(2S)-1-((4-[3-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoropropano)sulfonamido]fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-[2-fluoro-3-(propano-1-sulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo; y
 35 N-[(2S)-1-((4-[3-(2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 40 N-[(2S)-1-((4-[3-(2,5-difluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 45 N-[(2S)-1-((4-[3-(2-fluoro-3-metanosulfonamido-5-metilfenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 N-[(2S)-1-((4-[3-(2-cloro-5-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo;
 50 N-[(2R)-1-((4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo; y
 N-[(2S)-1-((4-[3-(2,5-dicloro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il)amino)propan-2-il]carbamato de metilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:

55



3. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida;
 N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propano-1-sulfonamida; o
 N-[5-cloro-3-(4-{2-[(2-cianoetil)amino]pirimidin-4-il}-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-fluorofenil]metanosulfona
 mida

10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, mezclada con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en almidón de almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, azúcares, gelatina, gomas naturales, gomas sintéticas, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma guar, celulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sódico, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona, talco, carbonato de calcio, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, agar-agar, carbonato de sodio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potasio, glicolato de almidón sódico, arcillas, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, laurilsulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja, estearato de cinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laurato de etilo, sílice y sus combinaciones.

25 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende además un agente terapéutico adicional.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, donde el agente terapéutico adicional se selecciona entre un compuesto antineoplásico, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo y un agente antiinflamatorio.

30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5-8 para su uso en un método para tratar el cáncer.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

35 10. El compuesto para uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, donde el cáncer a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de pulmón, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas del ovario, ojo, hígado, tracto biliar y sistema nervioso.

40 11. El compuesto para uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 8 o el uso de la reivindicación 9, que comprende además administrar al sujeto un agente terapéutico adicional, opcionalmente cuando el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la quinasa Raf diferente o un inhibidor de MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, proteína quinasa C, una quinasa MAP, una quinasa MAPK o ERK, y el agente terapéutico adicional se administra al sujeto en forma paralela con el compuesto.

12. El compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 11 o el uso de la reivindicación 11, donde:

- 50 (a) el agente terapéutico adicional comprende un fármaco antineoplásico, un medicamento contra el dolor, un antiemético, un antidepresivos o un agente antiinflamatorio; o
 (b) el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la quinasa Raf diferente o un inhibidor de MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, proteína quinasa C, una quinasa MAP, una quinasa MAPK o ERK.

13. El compuesto para uso en un método de tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-12 o el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, donde el compuesto es para tratar una dolencia mediada por la quinasa Raf, opcionalmente donde la quinasa Raf es una quinasa mutante Raf tal como b-Raf(V600E).

5

Figura 1

