

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 176**

51 Int. Cl.:

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: **26.08.2010 E 10745280 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2470528**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de proteína quinasa**

30 Prioridad:

28.08.2009 US 238083 P

11.03.2010 US 313061 P

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

21.01.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

COSTALES, ABRAN Q.;

HUANG, SHENLIN;

JIN, JEFF (XIANMING);

LIU, ZUOSHENG;

PECCHI, SABINA;

POON, DANIEL;

TELLEW, JOHN y

ZHANG, QIONG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 527 176 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 como inhibidores de proteína quinasa

Campo de la invención

- 5 La invención suministra una nueva clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que incluyen tales compuestos y métodos de empleo de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o desórdenes asociados con actividad anormal o desregulada de quinasa, particularmente enfermedades o desórdenes que involucran activación anormal de B-Raf.

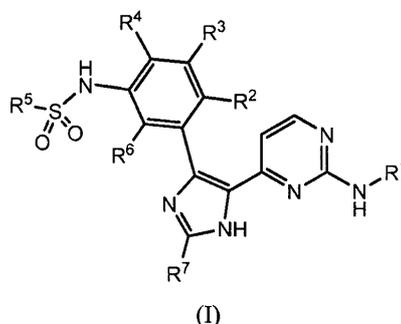
Fundamento de la invención

- 10 Las proteínas quinasas representan una familia grande de proteínas que juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y el mantenimiento de control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitante de estas quinasas incluye: receptor de tirosina quinasas tal como quinasa receptora de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor de factor de crecimiento de nervio, trkB, Met, y el receptor de factor de crecimiento de fibroblasto, FGFR3; tirosina quinasas no receptoras tales como Abl y la quinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bmx y c-src; y quinasas de serina/treonina tales como B-Raf, sgk, quinasas MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2 α , SAP2 β y SAPK3. Se ha observado actividad aberrante de quinasa en muchos estados de enfermedad incluyendo desórdenes proliferativos benignos y malignos así como enfermedades resultantes de activación inapropiada del sistema inmune y nervioso.

- 20 WOLIN R. L. et. al. Dual binding site inhibitors of B-Raf quinasa "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Pergamon, Elsevier Science, vol 18, no. 9, páginas 2825-2829, 1 mayo de 2008, describe compuestos de bencilsulfonilamido como inhibidores de quinasa Raf.

Resumen

Se describen aquí abajo compuestos de la fórmula (I) los cuales han mostrado tener actividad de quinasa Raf:



en donde

- 25 R¹ es

(i) alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con ciano, -C(O)NH₂, o hidroxilo, o

(ii) -X¹NHC(O)OR^{1a}, donde X¹ es alquileo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, seleccionados cada uno independientemente de entre halo, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno y R^{1a} es H, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

- 30 R² es H o halógeno;

R³ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

R⁴ es halógeno, H, o alquilo (C₁-C₄);

- 35 R⁵ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₃-C₈) ramificado, alquilo (C₁-C₆) sustituido con halógeno, o alquilo (C₃-C₈) ramificado sustituido con halógeno;

R⁶ es H, alquilo (C₁-C₄), o halógeno; y

R⁷ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), 1-metil-cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₃-C₈) ramificado, o fenilo, donde dicho fenilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes de seleccionados de entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

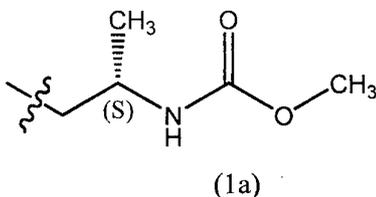
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Preferiblemente R⁷ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), 1-metil-cicloalquilo (C₃-C₆), o fenilo, donde dicho fenilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una modalidad preferida, se proveen compuestos de la fórmula (1) donde R¹ es - X¹NHC(O)OR^{1a}, donde X¹ es un alquileo (C₁-C₄)
 10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, seleccionados cada uno independientemente de entre alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno y R^{1a} es alquilo (C₁-C₂) o alquilo (C₁-C₂) sustituido con halógeno; R² es H o F; R³ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₂), alquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂) sustituido con halógeno, o alquilo (C₁-C₂) sustituido con halógeno; R⁴ es H o metilo; R⁵ es alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₃-C₅) ramificado, alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno, o alquilo (C₃-C₆) ramificado sustituido con halógeno; R⁶ es H, alquilo (C₁-C₂), o halógeno; y
 15 R⁷ es cicloalquilo (C₃-C₆), 1-metil-cicloalquilo (C₃-C₆), o alquilo (C₃-C₆) ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad preferida, se proveen compuestos de la fórmula (I) donde R¹ es - X¹NHC(O)OR^{1a}, donde X¹ es alquileo (C₁-C₂) sustituido con alquilo (C₁-C₂) y R^{1a} es alquilo (C₁-C₂); R² es H; R³ es H, Cl, F, metoxi, metilo, o difluorometoxi; R⁴ es H; R⁵ es metilo, ciclopropilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, trifluorometilo, o 3,3,3-trifluoropropilo; R⁶ es H, metilo, F, o Cl; y R⁷ es t- butilo, ciclopropilo, o 1-trifluorometilciclopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 20

Todavía en otra modalidad preferida, se proveen compuestos de la fórmula (I) donde R¹ es -X¹NHC(O)OR^{1a}, donde X¹ es alquileo (C₁-C₂) sustituido con alquilo (C₁-C₂) y R^{1a} es alquilo (C₁-C₂); R² es H; R³ es H, Cl, F, metoxi, metilo, o difluorometoxi; R⁴ es H; R⁵ es metilo, ciclopropilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, trifluorometilo, o 3,3,3-trifluoropropilo; R⁶ es H, metilo, F, o Cl; y R⁷ es t- butilo, ciclopropilo, o 1-metilciclopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 25

En una modalidad preferida, se proveen compuestos de la fórmula (I) donde R¹ tiene la siguiente fórmula (1a)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Los compuestos particulares de la fórmula (I) incluyen: (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (R)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-dicloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; metil (2S)-1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-difluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; y (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En particular, (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 35
 40

Otros compuestos particulares de la fórmula (I) incluyen: (S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)- 2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro- 3-(etilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(etilsulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)- 5-fluorofenil)-2-
 45

ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; (S)-metil 1-(4-(5-(5- cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2- ilcarbamato; (S)-metil 1-(4-(5-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol- 4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de B-Raf y por ello se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con B-Raf.

10 En otro aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, vehículo o excipiente. Además, la composición farmacéutica puede incluir un agente terapéutico adicional, donde el agente terapéutico adicional es seleccionado de entre el grupo consistente en un compuesto contra el cáncer, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo, y un agente antiinflamatorio.

15 Se divulga y se provee un método para el tratamiento de cáncer, el cual incluye la administración a un sujeto que requiere tal tratamiento, de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, vehículo o excipiente.

20 También se divulga un método para el tratamiento de una condición mediada por quinasa Raf, el cual incluye la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, vehículo o excipiente. Preferiblemente, la quinasa Raf que está siendo mediada es una quinasa b-Raf mutante, más preferiblemente, una quinasa b-Raf(V600E) mutante.

25 Los métodos pueden incluir administración de un agente terapéutico adicional. Los agentes adicionales preferidos incluyen un fármaco contra el cáncer, una medicación para el dolor, un antiemético, un antidepresivo o un agente antiinflamatorio, más preferiblemente el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa Raf diferente o un inhibidor de MEK, mTOR, PI3K, CDK9, PAK, proteína quinasa C, una quinasa MAP, una quinasa MAPK, o ERK.

Definiciones

30 "Alquilo" como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo sustituido con halógeno y alcoxi, puede ser bien sea de cadena recta o ramificada. Alcoxi C₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi, y similares. "Alquilo sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo (ramificado o no ramificado) donde cualquiera de los hidrógenos puede estar sustituido con un halógeno. Los ejemplos representativos de alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, difluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares. De manera similar, alquilo sustituido con hidroxilo (C₁-C₆) significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado) donde cualquiera de los hidrógenos puede estar sustituido con un hidroxilo. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) sustituido con hidroxilo incluye 2-hidroxietilo, y similares. De manera similar, alquilo (C₁-C₆) sustituido con ciano significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado) donde cualquiera de los hidrógenos puede estar sustituido con ciano.

"Ariilo" significa un arreglo de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico fusionado que contiene 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo naftilo, preferiblemente fenilo. "Ariileno" significa un radical divalente derivado de un grupo ariilo.

40 "Heteroarilo" es como se definió para ariilo arriba, donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo (C₁-C₁₀) incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiofuranilo, benceno [1,3] dioxoles, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

45 "Cicloalquilo" significa un arreglo de anillo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puente que contiene el número de átomos indicado. Por ejemplo, cicloalquilo (C₃-C₁₀) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, y ciclodecilo. Un cicloalquilo preferido es ciclopropilo. "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo donde uno o más de los carbono del anillo está reemplazado por una estructura seleccionada de entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - o -S(O)₂-, donde R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o un grupo protector nitrógeno (-NPG). Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo (C₃-C₈) incluyen 2H-piranilo, 4H-piranilo, piperidinilo, 1,4-dioxano, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolino, imidazolidin-2-ona, tetrahidrofurano, piperazinilo, 1,3,5-tritiano, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperidinona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro [4.5] dec-8-ilo, etc.

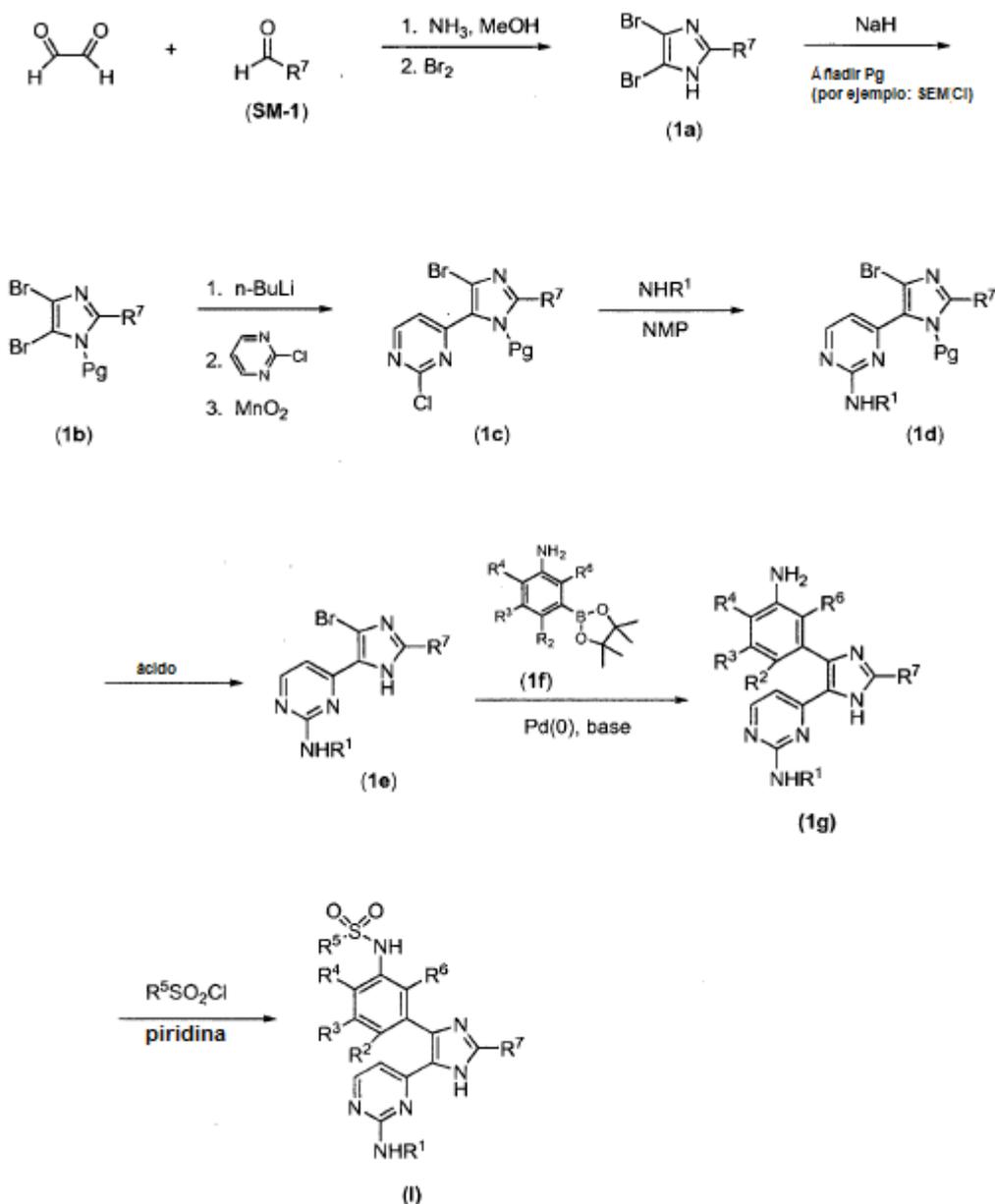
"Halógeno" (o halo) representa cloro, fluoro, bromo, yodo.

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

- 5 El término "compuestos de la presente invención" (a menos que específicamente se identifique de otro modo) se refiere a compuestos de la fórmula (I), profármacos del mismo, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y/o profármacos, e hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o profármacos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados con isótopos.

Descripción detallada

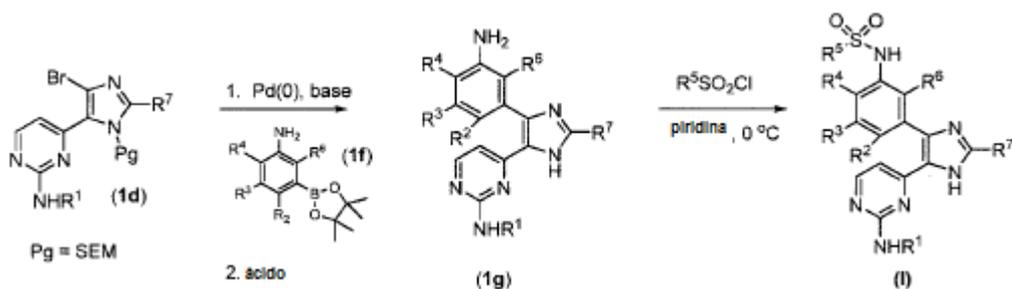
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción hecha aquí. Generalmente los materiales de partida son disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o son preparados fácilmente empleando métodos bien conocidos por aquellos con destreza en la técnica (por ejemplo, preparados mediante métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (edición 1967-1999), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ª edición, editorial Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponibles a través de las bases de datos en línea de Beilstein)). Para propósitos de ilustración, los esquemas de reacción representados abajo suministran rutas potenciales para la síntesis de los compuestos de la presente invención, así como productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de los pasos individuales de reacción, ver la sección de Ejemplos abajo. Aquellos con destreza en la técnica verán que pueden emplearse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque abajo en los esquemas se representan y discuten materiales de partida y reactivos específicos, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para suministrar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos abajo pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta divulgación, empleando la química convencional bien conocida para aquellos con destreza en la técnica. Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados empleando los procedimientos delineados en el esquema I abajo.
- 15
- 20
- 25



Esquema I

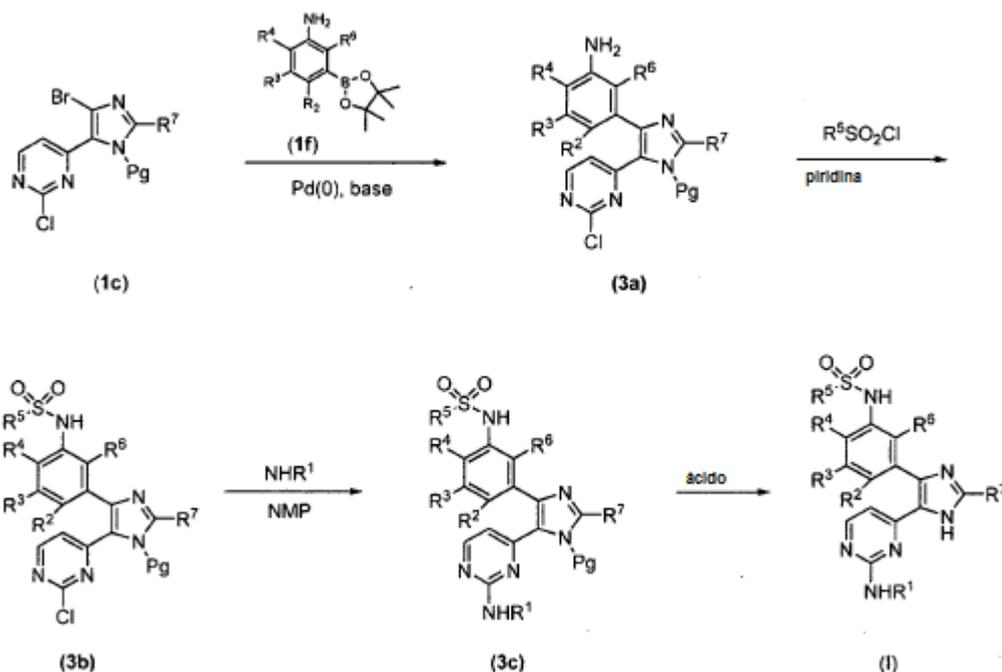
- El producto intermedio dibromo imidazol (1a) puede ser preparado mediante condensación del aldehído deseado ($\text{R}^7\text{C(O)H}$) con glioxal en la presencia de hidróxido de amonio a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 5°C para proveer el imidazol sustituido en C-2 (ver por ejemplo, J Med Chem, (1979), 22, 687), seguido por adición de bromo. La eliminación de un protón con NaH, y adición de un grupo protector amino (por ejemplo, cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl) suministraría el dibromo imidazol protegido (1b). Aquellos con destreza en la técnica verán que pueden emplearse otros grupos nitrógeno protectores, en lugar del grupo protector SEM. La adición directa de litio, seguida por adición a 2-cloropirimidina y oxidación subsiguiente puede suministrar el 5-(2-cloro-4-pirimidinil)-4-bromoimidazol (1c). Ver, Organic Letters 2005, 7, 4133. La sustitución simple de SnAr con la amina deseada (R^1NH) puede proveer pirimidinas sustituidas (1d). La eliminación de la protección SEM (por ejemplo, HCl en solvente prótico, tal como etanol, etc.) para proveer producto intermedio (1e) y subsiguiente acoplamiento cruzado de Suzuki con el éster o ácido deseado de sulfonanilida boronato (1f) proveería el producto intermedio (1g). El acoplamiento cruzado final puede ser sustituido generalmente por las correspondientes reacciones Stille donde el éster o ácido de boronato es reemplazado por el correspondiente estano. El cloruro de sulfonilo deseado puede ser entonces añadido al grupo amino primario del producto intermedio (1g) en la presencia de una base (por ejemplo, piridina) para producir un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula I pueden ser preparados también mediante los procedimientos delineados abajo en el Esquema II.



Esquema II

- 5 La inversión del orden de acoplamiento cruzado y eliminación de la protección del esquema I produciría el imidazol trisustituido (1g). La remoción de la protección del imidazol podría ser reservada también para el final de la secuencia de síntesis. El tratamiento con el cloruro de sulfonilo (R⁵SO₂Cl) deseado de la presencia de piridina a temperaturas reducidas produce un compuesto de la fórmula (I). En el Esquema III abajo se delinea otra vía alternativa para hacer compuestos de la presente invención.



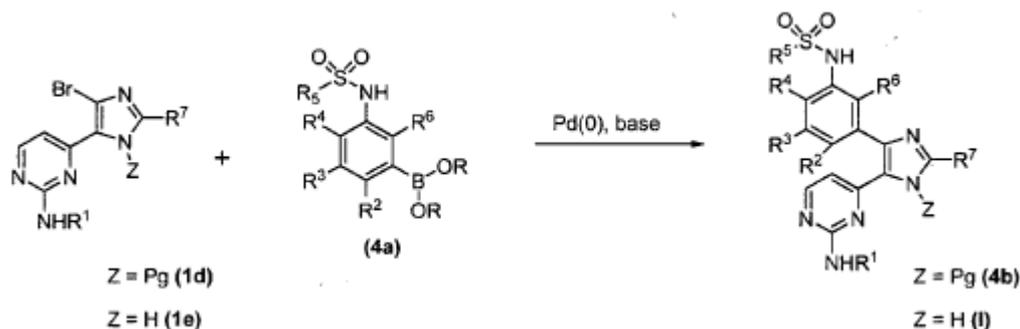
10

Esquema III

- En una variación de la ruta descrita en el Esquema I, el producto intermedio bromoimidazol (1c) puede ser acoplado de manera cruzada con el apropiado éster de boronato o (1f) para proveer la 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)anilina (3a). El tratamiento con el cloruro de sulfonilo deseado suministrará la correspondiente sulfonanilida (3b). La sustitución simple S_NAr con la amina (R¹NH) deseada puede proveer pirimidinas (3c) sustituidas y la eliminación de la protección del imidazol daría compuestos de la fórmula (I).

15

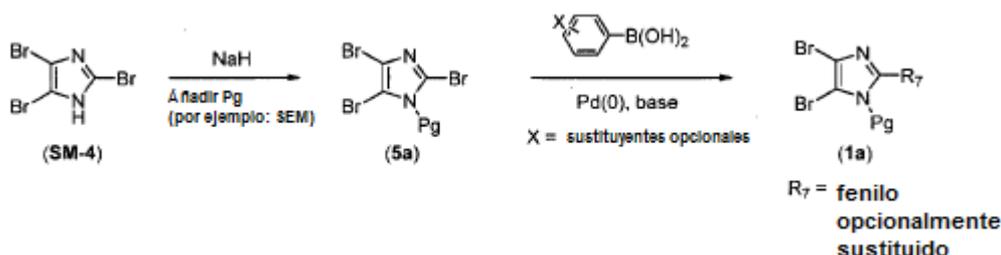
En el esquema IV abajo se representa otra variación del esquema I.



Esquema IV

- 5 El bromoimidazol (1d) protegido o el correspondiente imidazol (1e) no protegido, del Esquema I, pueden ser acoplados de manera cruzada al éster de sulfonamida boronato (4a) para proveer el correspondiente imidazol (4b) sustituido o directamente a compuestos de la fórmula (I).

Abajo en el esquema V se resume un corolario a la ruta descrita en el Esquema I en la síntesis de compuestos de la fórmula (I).



Esquema V

- 10 El tribromoimidazol puede ser protegido como se describe en el Esquema I para producir producto intermedio (5a). El acoplamiento cruzado selectivo C-2 de Suzuki con un ácido o éster fenil borónico opcionalmente sustituido podría suministrar el producto intermedio (1a) común, el cual podría ser entonces elaborado a compuestos de la fórmula (I) como se delinea en el Esquema I. Ver Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5171.

- 15 Aquellos con destreza en la técnica verán que los compuestos de la presente invención podrían ser hechos empleando procedimientos análogos a aquellos descritos en la sección de Ejemplos abajo.

- 20 Los compuestos de la presente invención (incluyendo productos intermedios) pueden ser aislados y empleados per se o en la forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptables. Muchos de los productos intermedios y compuestos representados por la fórmula I tienen la capacidad para formar sales de adición ácida, particularmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidroácidos de halógenos tales como ácido clorhídrico, ácido bromídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos alifáticos monocarboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxialifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxiaromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido benzenosulfónico. Estas sales pueden ser preparadas a partir de compuestos de la fórmula I mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

- 30 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, son también capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales metálicas, particularmente sales de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, o sales con amoníaco o aminas o bases heterocíclicas orgánicas farmacéuticamente aceptables tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas

sales pueden ser preparadas a partir de compuestos de la fórmula I mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

5 Para aquellos compuestos que contienen un átomo asimétrico de carbono, los compuestos existen en formas isoméricas individuales ópticamente activas o como mezclas de ellas, por ejemplo como mezclas racémicas o diastereoisoméricas. A menos que se especifique de otro modo, la presente invención abarca tanto isómeros individuales ópticamente activos R y S así como mezclas, por ejemplo mezclas racémicas o diastereoisoméricas de los mismos. Adicionalmente, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis y trans, así como mezclas, son abarcados dentro del alcance de la invención.

10 Las mezclas diastereoisoméricas pueden ser separadas en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicoquímicas, mediante métodos bien conocidos para aquellos con destreza en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliares quirales tales como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales hasta el correspondiente enantiómero puro. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y son considerados como parte de esta invención. Los enantiómeros pueden ser separados también empleando una columna de cromatografía de alta presión (HPLC) quiral disponible comercialmente.

20 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque que tanto forma solvatada como no solvatada. Para propósitos de la presente invención, los solvatos (incluyendo hidratos) son considerados composiciones farmacéuticas, por ejemplo un compuesto de la fórmula I (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con un excipiente, donde el excipiente es un solvente. El compuesto per se, sal farmacéutica del mismo, o un solvato/hidrato del compuesto o sal puede existir bien sea en forma amorfa o cristalina (por ejemplo, polimorfos).

30 También es posible que los productos intermedios y compuestos de la presente invención existan en diferentes formas tautoméricas, y todas tales formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautomero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que pueden ser convertidas una en otra a través de una baja barrera de energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen la conversión mutua a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de tautómero de protón es la mitad imidazol donde el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen la conversión mutua por reorganización de algunos de los electrones del enlace.

35 La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) marcados con isótopos donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrados usualmente en la naturaleza.

40 Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención, incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro tal como ^{36}Cl , flúor tal como ^{18}F , yodo tal como ^{121}I y ^{125}I , nitrógeno tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo tal como ^{32}P , y azufre tal como ^{35}S . La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proveer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o requerimientos reducidos de dosificación, y por ello pueden ser preferida en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden ser preparados generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en el tema o mediante procesos análogos a aquellos descritos en las secciones acompañantes de Ejemplos y preparaciones, empleando un reactivo marcado de manera apropiada con isótopos en lugar de los reactivos no marcados empleados previamente.

50 Los compuestos de la invención son útiles en la inhibición in vitro y/o in vivo del crecimiento de células de cáncer. De modo consecuente, los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procesos empleados aquí) pueden ser empleados en la manufactura de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas aquí. Los compuestos pueden ser usados solos o en composiciones junto con un vehículo, solvente (incluyendo agua) o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos, diluyentes, o excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores de entrega de fármaco, tales como por ejemplo fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como

combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. En "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991) se describen otros excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables, incorporados aquí como referencia. Las composiciones farmacéuticas incluyen la incorporación de solventes (incluyendo agua) dentro de la matriz cristalina del compuesto (también referidos como solvatos e hidratos).

5 Los compuestos de la invención modulan la actividad de quinasas y, como tal, son útiles para el tratamiento de enfermedades o desórdenes en los cuales las quinasas contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Ejemplos de quinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritas aquí, y contra los cuales los métodos descritos aquí son útiles, incluyen pero no se limitan a B-Raf.

10 La ruta de generación de señal Ras-Raf-MEK-ERK transmite señales desde receptores de la superficie celular al núcleo y es esencial para la proliferación y supervivencia celular. Puesto que 10-20% de los cánceres humanos albergan mutación oncogénica Ras y muchos cánceres humanos tienen receptores activados de factor de crecimiento, esta ruta es un objetivo ideal para la intervención.

15 La familia Raf de serina/treonina quinasa incluye tres miembros: C-Raf (o Raf-1), B-Raf y A-Raf. Se ha demostrado tanto el papel esencial como la posición de Raf, en muchas rutas de generación de señal a partir de estudios empleando mutantes Raf inhibitorios desregulados y dominantes en células de mamíferos, así como a partir de estudios empleando técnicas bioquímicas y genéticas para modelar organismos. En el pasado, el foco en Raf como un objetivo de fármaco anti-tumor se centró en su función como un efector corriente abajo de Ras. Sin embargo, recientes hallazgos sugieren que Raf puede tener un papel prominente en la formación de ciertos tumores sin requerimiento de un alelo oncogénico Ras. En particular, se han identificado alelos que activan B-Raf en
20 aproximadamente 70% de melanomas, 40% de carcinomas papilares de tiroides, 30% de carcinomas de ovario de bajo grado, y 10% de cáncer colorectal. La mayoría de las mutaciones B-Raf han sido encontradas dentro del dominio de quinasa, con una sustitución simple (V599E) respondiendo por 80%. Las proteínas B-Raf que han mutado activan la ruta Raf-MEK-ERK bien sea a través de una elevada actividad de quinasa hacia MEK o vía activación de C-Raf.

25 Por ello, el desarrollo de un inhibidor de quinasa para B-Raf suministra una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de muchos tipos de cánceres humanos, especialmente para melanomas metastásicos, tumores sólidos, tumores cerebrales tales como Glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mielógena aguda (AML), carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovarios de bajo grado, y cáncer colorectal. Varios inhibidores de quinasa Raf han sido descritos por exhibir eficacia en la inhibición de la proliferación de células tumorales en ensayos in vitro y/o in vivo
30 (ver, por ejemplo, U.S. Pat. Nos. 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 aplicaciones de patente sugieren el uso de inhibidores de quinasa Raf para el tratamiento de leucemia (ver, por ejemplo, patentes de EEUU Nos. 6,268,391; 6,204,467; 6,756,410; y 6,281,193; y solicitudes abandonadas de Patente de EEUU Nos. 20020137774 y 20010006975), o para el tratamiento de cáncer de seno (ver, por ejemplo, patente de EEUU Nos. 6,358,932; 5,717,100; 6,458,813; 6,268,391; 6,204,467; y 6,911,446).

35 Los compuestos de la presente invención inhiben procesos celulares que involucran quinasa B-Raf, mediante el bloqueo de la cascada de señal en estas células de cáncer e induciendo finalmente estasis y/o muerte de las células.

40 De acuerdo con lo anterior, se divulga en detalle un método para la prevención o tratamiento de cualquiera de las enfermedades o desórdenes descritos arriba en un sujeto que requiere de dicho tratamiento, método que incluye la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva (ver, "Administration and Pharmaceutical Compositions", abajo) de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos de arriba, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que va a ser tratada y el efecto deseado.

45 En general, los compuestos de la invención serán administrados en cantidades terapéuticamente efectivas, a través de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, bien sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto empleado y otros factores. En general, se indica la obtención sistémica de resultados satisfactorios, a dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en
50 mamíferos mayores, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, administrados convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces por día o en forma de retardo. Las formas de dosificación unitaria adecuada para administración oral incluyen desde aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente activo.

55 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas empleando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia fármaco a granel (es decir el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente conocido que

forman complejos)) es disuelta en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos arriba. Típicamente, el compuesto de la presente invención es formulado dentro de formas farmacéuticas de dosificación para suministrar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable. Los compuestos de la invención pueden ser administrados como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo vía oral, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas o por vía parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones que pueden ser inyectadas, por vía tópica por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Pueden fabricarse composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la presente invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación o cobertura. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que incluyen el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también c) agentes ligantes, por ejemplo silicato de magnesio aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y o polivinilpirrolidona; si se desea d) agentes de desintegración, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Las formulaciones orales pueden incluir también el ingrediente activo junto con 20-60% de Eudragit EPO, hidroxipropil celulosa EF, hidroxipropil metilcelulosa, o Kollidon VA64, y hasta 5% de pluronic F68, Cremophor EL, o Gelucire 44/14. Las composiciones que pueden ser inyectadas pueden ser soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y pueden prepararse supositorios a partir de suspensiones o emulsiones grasas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, agentes estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Adicionalmente, ellas pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes farmacológicamente aceptables que pueden ser absorbidos para ayudar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que incluye un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para entregar el compuesto a la piel en el huésped a una velocidad controlada y preestablecida durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. Pueden emplearse también formulaciones de matriz transdérmica. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles, bien conocidos en la técnica. Tales pueden contener agentes de solubilidad, estabilizantes, agentes para promover la tonicidad, reguladores y conservantes.

En algunas terapias puede ser ventajoso administrar los compuestos de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden ocurrir efectos sinérgicos con otros agentes anti-tumor o anti-proliferativos, por ejemplo, inhibidores mitóticos, agentes para introducción de grupos alquilo, anti-metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factor de crecimiento (por ejemplo, trastuzumab, panitumumab, cetuximab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, etc.), inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, anti-andrógenos, un agente anti-angiogénesis, inhibidor de quinasa, inhibidores de pan quinasa o inhibidor de factor de crecimiento. Los agentes terapéuticos adecuados incluyen erlotinib, docetaxel, gemcitabine, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, temozolomide, taxoxifen, doxorubicina, rapamicina y lapatinib. En el Physicians Desk Reference se listan otros agentes terapéuticos adecuados.

Los agentes terapéuticos preferidos para terapia de combinación incluyen inhibidores de MEK (por ejemplo, sorafenib, AZD6244 (Ejemplo 10 de WO 03/077914), 2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida, 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida, PD-0325901 (N-[(2-R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-benzamida disponibles de Axon Medchem), PD-184352 (2-(2-cloro-4-iodofenil)amino-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida disponible de Axon Medchem), PD-0325901 (N-[(R)-2,3-dihidroxi-propil]oxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]benzamida disponible de Axon Medchem), SL-327 (α-[amino[(4-aminofenil) tio]metilen]-2-(trifluorometil)benzoacetoneitrilo disponible de Axon Medchem), XL-518 (Exelixis), AR-119 (Ardea Biosciences, Valeant Pharmaceuticals), AS-701173 (Merck Serono), AS-701255 (Merck Serono), 360770-54-3 (Wyeth), RDEA119 ((S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi-propil)ciclopropano-1-sulfonamida):

inhibidores de mTOR (por ejemplo, Rapamycin (sirolimus), TORISEL™ (temsirolimus), RAD001 (everolimus), AP23573 (deforolimus), OSI-027 (OSI Pharmaceuticals), compuestos descritos en WO 06/090167; WO 06/090169; WO 07/080382, WO 07/060404; y WO08/023161): e

inhibidores de PI3K (por ejemplo, wortmanina, análogos de 17-hidroxiwortmanina descritos en WO 06/044453, 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tien-[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina, (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-propano-1-ona, 4-(2-

(1Hindazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil) piperazin-1-il)metil)tien- [2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina, LY294002(2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona disponibles de Axon Medchem), clorhidrato de PI 103 clorhidrato de (3-[4-(4-morfolinil)pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol disponibles de Axon Medchem), PIK 75 clorhidrato de (N'-[(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metilen]-N,2-dimetil-5-nitrobenzenosulfono-hidracida disponible de Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida disponible de Axon Medchem), GDC-0941 bismesilato (-((1H-Indazol-4-il)-6-(4-metanesulfonil-piperazin-1ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina bismesilato disponible de Axon Medchem), BEZ235 (2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo disponible de Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]- met-(Z)-iliden]-tiazolidin-2,4-diona disponible de Axon Medchem), y TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona disponible de Axon Medchem), XL-765, y XL-147.

Donde los compuestos de la invención son administrados junto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos co-administrados variarán desde luego dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que es tratada y así sucesivamente. De acuerdo con los métodos divulgados, un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y por lo menos un agente farmacéutico adicional, son administrados a un sujeto que requiere de tal tratamiento, preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y por lo menos otro agente farmacéutico (descrito arriba) pueden ser administrados bien sea separadamente o en la composición farmacéutica que incluye ambos. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Sin embargo, si el sujeto que es tratado es incapaz de tragar, o de otra forma la administración oral está debilitada o es indeseable, puede ser apropiada la administración parenteral o transdérmica.

De acuerdo con los métodos divulgados, cuando una combinación de un compuesto de la presente invención y por lo menos otro agente farmacéutico son administrados juntos, tal administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea, donde generalmente se prefiere el método simultáneo. Para la administración secuencial, un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional pueden ser administrados en cualquier orden. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Especialmente se prefiere que tal administración sea oral y simultánea. Cuando se administran secuencialmente un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional, la administración de cada uno puede ser por el mismo o por diferentes métodos.

Para la aplicación, la composición farmacéutica (o formulación) pueden estar empacadas en una variedad de vías, dependiendo del método empleado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un contenedor que tiene allí depositada la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores adecuados son bien conocidos para aquellos con destreza en el tema e incluyen materiales tales como botellas (plásticas y de vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas plásticas, cilindros metálicos, y similares. El contenedor puede incluir también un montaje a prueba de adulteración, para prevenir el acceso indiscreto a los contenidos del empaque. Adicionalmente, el contenedor tiene colocada en él una etiqueta que describe los contenidos del contenedor. La etiqueta puede incluir también alertas apropiadas. La invención suministra también para combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit que incluye a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se divulga aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un agente terapéutico adicional. El kit puede incluir instrucciones para su administración.

Se entiende que los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares como se usan aquí, incluye la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

Como se emplea aquí, el término "combinación farmacéutica" significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula I y un co-agente, son administrados ambos a un paciente de manera simultánea en la forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula I y un co-agente, son administrados ambos a un paciente como entidades separadas bien sea simultáneamente, de manera concurrente o de manera secuencial sin límites específicos de tiempo, donde tal administración suministra niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último aplica también a una terapia de coctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

EJEMPLOS

La presente invención es ejemplificada adicionalmente, pero no limitada, por los siguientes productos intermedios y ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de la presente invención. Los siguientes compuestos son suministrados para propósitos de referencia:

1AC, 1AR, 1AW, 1AX, 1BD, 1BE, 1BF, 1BG, 1BH, 1BI, 1BJ, 1BK, 1BL, 1BM, 1BN, 1BP, 1BQ, 1BR, 1BS, 1BV, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K y 3B.

5 Las separaciones preparativas son llevadas a cabo empleando un sistema CombiFlash® Rf (Teledyne Isco Inc. Lincoln, NE) en combinación con columnas instantáneas de sílica de fase normal RediSep® (4 g -120 g, tamaño de partícula de 35-70 micras; Teledyne Isco Inc.), o por cromatografía instantánea en columna empleando material empacado de sílica gel (malla 230-400), o por HPLC empleando un sistema de manejo de muestras WATERS 2767, columna de fase inversa C-18, 30x50 mm, flujo 75 mL/min. Son solventes típicos empleados por el sistema CombiFlash® y cromatografía instantánea en columna diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, amoníaco acuoso (o hidróxido de amonio), y trietilamina. Los solventes típicos empleados por HPLC de fase inversa 10 son concentraciones variables de acetonitrilo y agua con 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA).

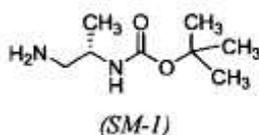
Reacciones por microondas conducidas en un sistema de microondas Creator o Initiator (Biotage, Charlottesville, VA)

En la sección experimental abajo se emplean los siguientes acrónimos que tienen los significados correspondientes.

	DEAD - dietilo azodicarboxilato	DIEA- diisopropiletil amina
15	THF - tetrahidrofurano	Et2O- dietiléter
	DMF - dimetilformamida	NMP- N-metilpirrolidinona
	DME -1,1-dimetoxietano	DPPA- difenil fosforazida
	EtOAc – acetato de etilo	TFA- ácido trifluoroacético
	NBS- N-bromosuccinimida	dba- dibencilidenacetona
20	dppf- bis(difenilfosfino)ferroceno	PPTS- p-toluenosulfonato de piridinio

Preparación de materiales de partida y productos intermedios clave

Preparación de material de partida (S)-tert-butil 1-aminopropano-2-il carbamato (SM-1):



Paso 1. Preparación de (S)-tert-butil 1-(1,3-dioxisoindolin-2-il) propano-2-il carbamato:

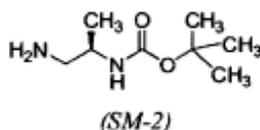
25 A una solución agitada de (S)-tert-butil 1-hidroxiopropano-2-il carbamato (7.4 g, 42.2 mmol) en THF seco (420 mL) se añadieron ftalimida (6.83 g, 46.4 mmol) y PPh₃ (12.18 g, 46.4 mmol). Se añadió entonces DEAD (7.3 mL, 46.4 mmol) gota a gota a la solución agitada a temperatura ambiente, y se mantuvo por 3 horas. Se concentró entonces la mezcla de reacción y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 30-70% EtOAc en hexanos) para suministrar 12.5 g de (S)-tert-butil 1-(1,3-dioxisoindolin-2-il) propano-2-il carbamato. LCMS (m/z) 30 205.1 (MH⁺ -BOC), t_R = 0.86 minutos; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82-7.87 (m, 2 H), 7.67-7.75 (m, 2 H), 4.60-4.76(br d, 1 H), 4.03-4.20 (br s, 1 H), 3.62-3.72 (m, 2 H), 1.25 (s, 9 H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

Paso 2. Preparación de (S)-tert-butil 1-aminopropano-2-il carbamato (SM-1):

35 Se añadió monohidrato de hidracina (20 mL, 642.7mmol) a un suspensión de (S)-tert-butil 1-(1,3-dioxisoindolin- 2-il) propano-2-il carbamato (12.5 g, 41.1 mmol) en metanol seco (150mL), y se calentó la mezcla resultante a 50°C por 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de un embudo sinterizado, y se concentró el filtrado. Se suspendió el residuo resultante en dietiléter (300 mL) y se filtró, lavando completamente la torta del filtro con dietiléter. Se filtraron los filtrados combinados y se concentraron para proveer 6.3 g de (S)-tert-butil-1-aminopropano- 2-il carbamato: ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 4.44-4.71 (br s, 1 H), 3.53-3.74

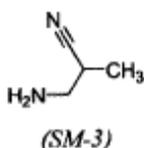
(br m, 1 H), 2.75 (dd, J = 4.9, 12.9 Hz, 1 H), 2.64 (dd, J = 6.6, 12.9 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.15-1.34 (br s, 2 H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

Preparación de material de partida (S)-tert-butil 1-aminopropano-2-il carbamato (SM-2):



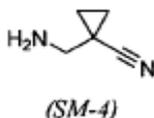
- 5 Se preparó (R)-tert-butil 1-aminopropano-2-il carbamato de una manera similar a la de arriba, empleando como el material de partida (R)-tert-butil 1-hidroxiopropano-2-il carbamato.

Preparación de material de partida 3-amino-2-metilpropanonitrilo (SM-3):



- 10 Siguiendo el procedimiento descrito en la patente de los Estados Unidos No. 2,659,739, se cargó una bomba de acero de 200 mL con solución acuosa de amoníaco al 32% (81 mL) y metacrilonitrilo (18 g, 23 mL, 270 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 135°C con agitación por 2 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se destiló la mezcla de reacción bajo presión reducida (84-85°C, 24 mbar) para suministrar 12.4 g (147 mmol, 53%) de 3-amino-2-metilpropanonitrilo como un aceite incoloro: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.89 (dd, J = 4.9, 6.5 Hz, 2 H), 2.63 - 2.72 (m, 1 H), 1.37 (2 H), 1.32 (m, 2 H), 1.31 (d, J = 7.4 Hz, 3 H).

- 15 Preparación de material de partida 3-amino-2-metilpropanonitrilo (SM-4):



Paso 1. Preparación de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo:

- 20 Siguiendo el procedimiento reportado en WO 2009/024550, se trató una solución de etil 1-cianociclopropanocarboxilato (4.0 g, 28.7 mmol) en un DME (80 mL) y metanol (8 mL) con NaBH₄ (8.7 g, 230 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 24 horas.

- 25 Se detuvo entonces la reacción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) controlando la evolución de gas, y luego se realizó extracción con 9:1 DCM-MeOH (3 X 50 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó (Na₂SO₄), se concentró para dar 1-(hidroxi-metil)-ciclopropanocarbonitrilo (2.34 g, 24.1 mmol, 84%) como un aceite incoloro que fue usado sin purificación adicional: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (s, 2 H), 2.10 -2.45 (br s, 1 H), 1.20 - 1.35 (m, 2 H), 0.90 - 1.05 (m, 2 H).

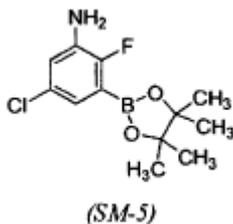
Paso 2. Preparación de 1-((1,3-dioxoisindolin-2 il)metil)ciclopropanocarbonitrilo:

- 30 Se trató una solución de 1-(hidroximetil)-ciclopropanocarbonitrilo (5.52 g, 56.8 mmol), ftalimida (9.20 g, 62.5 mmol), y trifetilfosfina (16.4 g, 62.5 mmol) en THF (550 mL) con DEAD (9.90 mL, 62.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. Se concentró entonces la mezcla de reacción y el sólido resultante fue triturado en dietiléter (150 mL), y recolectado por filtración. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, 0-20% EtOAc en DCM) suministró 1-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-ciclopropanocarbonitrilo (8.8 g, 38.8 mmol, 68%) como un sólido blanco: LCMS (m/z) 227.0 (MH⁺), t_R = 0.66 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2 H), 7.77 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 1.30 - 1.44 (m, 2 H), 1.28 (d, J = 3.8 Hz, 2 H).

Paso 3. Preparación de 1-(aminometil)ciclopropanocarbonitrilo (SM-4):

- Se calentó a 60 °C por 3 h una solución de 1-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclopropanocarbonitrilo (8.78 g, 38.8 mmol), monohidrato de hidracina (9.5 ml, 190 mmol) en MeOH (150 mL) ocurriendo precipitación 30 min después del calentamiento. Se enfrió entonces la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró. Se concentró al vacío el filtrado y el residuo resultante se sometió a sonicación con Et₂O (150 mL). Se filtró la suspensión resultante a través de un embudo sinterizado, y se concentró el filtrado y se secó al vacío para suministrar 1-(aminometil)-ciclopropanocarbonitrilo (3.6 g, 36.3 mmol, 93%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (s, 2 H), 1.60-2.25 (br s, 2 H), 1.16-1.35 (m, 2 H), 0.79-0.98 (m, 2 H).

Preparación de material de partida 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-5):



- 10 Paso 1: Preparación de ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico:

A una solución fría de diisopropilamina (2.4 mL, 17.2 mmol) en THF seco (15 mL) bajo argón a 0°C se añadió n-butilitio (7.5 mL, 2.0 M en pentano, 15.0 mmol). Después de 30 minutos se enfrió la solución a -78 °C y se añadió una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (3 g, 14.3 mmol) en THF seco (15 mL) durante 15 minutos. Después de 1 hora, se transfirió esta solución a través de una cánula durante 10 minutos a una mezcla de dióxido de carbono sólido y THF (30 mL) a -78°C. Después de 45 minutos se retiró el baño frío y se permitió que el exceso de dióxido de carbono ventilara mientras se calentó la solución hasta temperatura ambiente. Se detuvo entonces la mezcla de reacción con solución acuosa 0.5 M de HCl (60 mL). Después de concentrar, se añadió a la fase acuosa remanente solución acuosa de NaOH 0.5 M y se lavó con acetato de etilo (100 mL). Se añadió entonces a la fase acuosa solución acuosa de HCl 1.0 M HCl y se realizó extracción con cloroformo (2 X 75 mL). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para dar 3.34 g de un sólido semi-cristalino como una mezcla de regiosómeros con el isómero deseado como el principal: LCMS (m/z) no ionizado (MH⁺), t_R = 0.66 minutos; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, J = 5.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 5.5, 2.7 Hz, 1 H).

Paso 2: Preparación de tert-butil 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil-carbamato:

- 25 Se calentó una mezcla de ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico (3.34 g, 13.2 mmol), DIEA (2.04 g, 15.8 mmol) y difenil fosforacida (DPPA, 4.53 g, 16.5 mmol) en t-butanol y tolueno 1:1 seco (35 mL) y se mantuvo a reflujo por 23 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se dividió entonces entre CHCl₃ (75 mL) y agua (75 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y después se concentró bajo presión reducida para dar un residuo oleoso. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, 0-5% EtOAc en heptano) dio tert-butil 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato (2.45 g, 7.5 mmol, 57%): LCMS (m/z) no ionizado (MH⁺), t_R = 1.20 minutos; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.72 (br s, 1 H), 1.53 (s, 9 H).

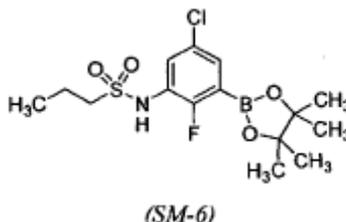
Paso 3: Preparación de 3-bromo-5-cloro-2-fluoroanilina:

- 35 Se trató tert-butil 3-bromo-5-cloro-2-fluorofenilcarbamato (1.0 g, 3.1 mmol) con HCl 4.0 M en dioxano (10 mL) y se mantuvo la reacción resultante a temperatura ambiente por 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción y fue dividida entre EtOAc (200 mL) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 mL). Se separaron las capas y se lavó la porción orgánica con salmuera (75 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar 3-bromo-5-cloro-2-fluoroanilina como un aceite incoloro que fue utilizado posteriormente sin purificación adicional: LCMS (m/z) 225.9 (MH⁺), t_R = 0.96 minutos; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (m, 1 H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1 H).

Paso 4: Preparación de 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-5):

- 40 Se hizo burbujear N₂ en una mezcla de 3-bromo-5-cloro-2-fluoroanilina (0.69 g, 3.1 mmol), diboro bis(pinacolato) (0.94 g, 3.7 mmol), y acetato de potasio (0.91 g, 9.2 mmol) en dioxano seco (11 mL). Se añadió entonces dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (0.23 g, 0.31 mmol) y se selló el vial de reacción. Se calentó entonces la mezcla con un baño de aceite a 105°C por 3.5 horas. Se dejó entonces enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se sometió a centrifugación, y se decantó el sobrenadante que contenía el compuesto deseado 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, y se usó sin purificación adicional: LCMS (m/z) 189.9 (MH⁺, ácido borónico), t_R = 0.43 minutos.

Preparación de N-(5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-6):



5 Paso 1. Preparación de N-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida:

A una solución de 3-bromo-5-cloro-2-fluoroanilina (SM-5, paso 3, 0.52 g, 2.3 mmol) en piridina (2.5 mL) enfriada en un baño de agua e hielo se añadió cloruro de 1-sulfonyl propano (0.3 mL, 2.8 mmol). Después de 4 horas, se concentró la solución y fue dividida entre EtOAc (75 mL) y solución acuosa 0.1 M de HCl (30 mL). Se separaron las capas y la fase orgánica fue entonces lavada con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y concentró para dar 778 mg de N-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida como un sólido amarillo que fue utilizado sin purificación adicional: LCMS (m/z) no observado, t_R = 0.95 minutos.

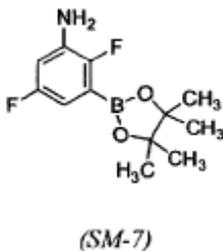
10

Paso 2. Preparación de N-(5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-6):

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-5, paso 4: LCMS (m/z) 590.3 (2 X MH₊), t_R = 0.67 minutos.

15

Preparación de 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-7) de partida:



Paso 1. Preparación de 3-bromo-2,5-difluoroanilina:

Se hizo burbujear argón en una mezcla de 1,3-dibromo-2,5-difluorobenceno (4 g, 14.7 mmol), benzofenona imina (2.6 mL, 15.5 mmol), tert-butoxido de sodio (2.1 g, 22.1 mmol), (S)-BINAP (1.4 g, 2.2 mmol), en tolueno (15 mL) y se cargó con Pd₂(dba)₃ (0.67 g, 0.74 mmol). Se selló entonces la reacción y se sometió a radiación a 100°C por 30 minutos en un reactor de microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con Et₂O y se agitó por 2 horas con un captor de paladio (Siliabond DMT). Se filtró la mezcla a través de un tapón de Celite y el filtrado recolectado fue dividido entre dietiléter y agua, y se separaron las capas resultantes. La porción orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada (MgSO₄), y concentrada para proveer un sólido rojo marrón. Se disolvió el sólido en THF (40 mL) y se trató con solución acuosa de HCl 6.0 N (25 mL, 150 mmol). Se agitó la reacción por 1.5 horas a temperatura ambiente y se dividió entre agua y Et₂O. Se separaron las capas y la porción acuosa fue llevada a un pH de 9 con solución acuosa de NaOH 1.0 M. Se realizó extracción a la capa acuosa básica con dietiléter (3 X 30 mL), se lavaron las capas combinadas de dietiléter con solución acuosa de NaOH 1.0 M, agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% EtOAc en heptano) suministró 3-bromo-2,5-difluoroanilina (1.7 g, 8.2 mmol, 56 %, trazas de benzofenona) como un sólido naranja: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (br s, 2 H) 6.43 (m, 1 H) 6.62 (m, 1 H).

20

25

30

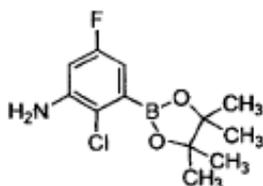
Paso 2. Preparación de 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina:

A una solución de 3-bromo-2,5-difluoroanilina (2.0 g, 9.4 mmol), diboro bis(pinacolato) (2.86 g, 11.25 mmol), triciclohexilfosfina (0.184 g, 0.656 mmol), y acetato de potasio (1.380 g, 14.06 mmol) en 1,4 dioxano (1.0 mL), se añadió Pd₂(dba)₃ (0.26 g, 0.28 mmol) y a la mezcla de reacción resultante se aplicó radiación a 120°C en el horno

35

microondas por 30 minutos. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y se diluyó la reacción con EtOAc y se añadió captor de paladio (Silicycle DMT) y se agitó la mezcla por 30 minutos, entonces fue filtrada a través de un embudo sinterizado. Se lavó el filtrado con agua, salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró, para dar 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina filtrada y depurada (2.4 g, 9.4 mmol): LCMS (m/z) 255.1 (MH^+), $t_R = 0.95$ minutos; LCMS (m/z) 174.0 (MH^+ , ácido borónico), $t_R = 0.3$ minutos.

Preparación de material de partida 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-8)



(SM-8)

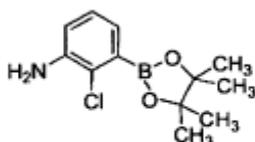
Paso 1. Preparación de 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina:

En un tubo de vidrio que puede ser sellado se cargó 1,3-dibromo-2-cloro-5-fluorobenceno (12.52 g, 43.4 mmol), benzofenona imina (8.26 g, 45.6 mmol), tert-butoxido de sodio (6.26 g, 65.1 mmol), y tolueno (100 mL). A la mezcla resultante se hizo burbujear argón de manera completa, seguido por la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.398 g, 0.434 mmol) y (S)-BINAP (0.81 g, 1.3 mmol), y seguido por otra aplicación de argón en burbujas. Se selló el tubo de reacción y se calentó a 85°C en un baño de aceite y se mantuvo durante toda la noche. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se detuvo con agua (20 mL). Se dividieron las capas resultantes y se separaron. Se concentró la fase orgánica y se analizó para determinar si era una mezcla de productos con uno y dos grupos amina (~ 4:1 por HPLC área a 220 nm). Se disolvió el residuo en THF (70 mL), se trató con HCl 3.0 M acuoso (20 mL) a temperatura ambiente por 1 hora y se llevó a pH básico con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (40 mL). Se dejó separar la mezcla de reacción y se separaron las capas. Se separó la porción orgánica, se lavó con salmuera, se concentró y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-15% EtOAc en heptano) y se obtuvo 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina como un sólido levemente amarillo (6.82 g, 30.4 mmol): LCMS (m/z): no ionizado (MH^+), $t_R = 0.95$ minutos; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 4.32 (br s, 2 H), 6.44 (dd, $J = 9.8, 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.77 (dd, $J = 7.9, 2.6 \text{ Hz}$, 1 H).

Paso 2. Preparación de 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-8):

A un vial de vidrio para presión se añadió 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina (10.22 g, 45.5 mmol), diboro bis(pinacolato) (13.9 g, 54.6 mmol), triciclohexilfosfina (0.89 g, 3.2 mmol), acetato de potasio (6.70 g, 68.3 mmol), y $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1.31 g, 2.3 mmol) en 1,4-dioxano (170 mL) para dar una suspensión roja a la cual se hizo burbujear nitrógeno, y se selló entonces la vasija de reacción. Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 120°C por 5 horas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió SiliaBond DMT (10g, de Silicycle) y se agitó la mezcla por 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró a través de alúmina neutra con una cobertura de sílica gel, lavando completamente la torta del filtro con EtOAc. Se dividieron los filtros combinados con agua y se separan las fases. Se hizo extracción a la fase acuosa con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtró y concentró para dar un aceite amarillo. Se añadió heptano y la mezcla se sometió a sonicación brevemente para dar una suspensión que por concentración suministró 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (14.64 g, 35.0 mmol, 65% pureza por $^1\text{H NMR}$) como un sólido naranja que fue empleado posteriormente sin purificación adicional. Se obtuvo una muestra purificada (SiO_2 , 0-50% EtOAc en heptano) para caracterización: LCMS (m/z): 272.0 (MH^+), $t_R = 0.99$ minutos: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 12 H) 4.17 (br s, 2 H) 6.53 (dd, $J = 9.8, 2.7 \text{ Hz}$, 1H) 6.76 (dd, $J = 8.6, 2.7 \text{ Hz}$, 1 H).

Preparación de material de partida 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-9)



(SM-9)

40 Paso 1. Preparación de 1-bromo-2-cloro-3-nitrobenceno:

A un matraz de fondo redondo secado en un horno, provisto de barra de agitación y un condensador secado en horno, bajo N₂ se añadió a temperatura ambiente ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (6.0 g, 29.8 mmol), óxido mercúrico rojo (9.67 g, 44.7 mmol) y tetracloruro de carbono (200 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C por 30 minutos con irradiación de una bombilla de luz corriente 150W tipo A. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a
 5 aproximadamente 60°C y se añadió bromo (2.30 mL, 44.7 mmol) gota a gota mediante una jeringa y se reemplazó la entrada de nitrógeno con un globo de Ar. Se calentó la mezcla de reacción nuevamente a 90°C por 4 horas bajo irradiación constante de la bombilla de luz. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se detuvo con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y DCM y se agitó por 30 minutos. Las fases se dividieron por reposo y luego fueron separadas. Se realizó extracción a la porción acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas
 10 con agua, con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proveer 7.04 g de 1-bromo-2-cloro-3-nitrobenzoceno: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1 H).

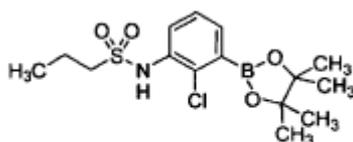
Paso 2. Preparación de 3-bromo-2-cloroanilina:

A una solución de 1-bromo-2-cloro-3-nitrobenzoceno (3.0 g, 12.7 mmol) en MeOH (127 ml) se añadió polvo de Zn (8.30 g, 127 mmol) seguido de NH₄Cl (6.79 g, 127 mmol) lo cual generó una significativa liberación de calor. Se agitó la mezcla heterogénea de reacción a temperatura ambiente por 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de una paleta de Celite y se concentró hasta un sólido blancuzco. A este sólido se añadió EtOAc y se sometió a sonicación a la mezcla resultante por 10 minutos. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con EtOAc. Se concentraron al vacío los filtrados combinados para proveer 2.17 g (10.5 mmol, 79%) de 3-bromo-2-cloroanilina: LCMS (m/z): 205.9 (MH⁺); t_R = 0.87 minutos: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.62 - 6.66 (m, 1 H) 6.87 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1 H).

Paso 3. Preparación de 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-9):

A un recipiente de vidrio para presión se añadió 3-bromo-2-cloroanilina (3.08 g, 14.9 mmol), diboro bis(pinacolato) (4.55 g, 17.9 mmol), triciclohexilfosfina (0.29 g, 1.04 mmol), acetato de potasio (2.2 g, 22.4 mmol), y Pd₂dba₃ (0.41 g, 0.45 mmol) en 1,4-dioxano (75 mL) para dar una suspensión roja a la cual se hizo burbujear nitrógeno, y se selló entonces la vasija de reacción. Se calentó la reacción en un baño de aceite a 120°C por 2 horas. La LCMS de una alícuota indicó conversión completa y se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió SiliaBond DMT (4 g de SiliCycle) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 30 minutos, después se filtró a través de un tapón de alúmina neutra con una capa de SiO₂. Se lavó completamente la torta del filtro con EtOAc y se dividieron los filtrados combinados en agua. Se separaron las fases y se realizó extracción a la porción acuosa con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 X), salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para suministrar 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.6 g) como un sólido cristalino amarillo oscuro el cual fue usado sin purificación adicional: LCMS (m/z) 254.0 (MH⁺); t_R = 0.91 minutos.

Preparación de material de partida N-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-10):



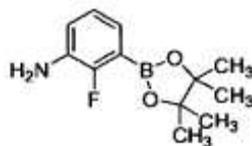
(SM-10)

Paso 1. Preparación de N-(3-bromo-2-clorofenil) propano-1-sulfonamida:

Este material fue preparado de 3-bromo-2-cloro anilina (SM-9, paso 2) siguiendo el procedimiento empleado para SM-6, paso 1. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂; 0-60% EtOAc en heptano) suministró N-(3-bromo-2-clorofenil) propano-1-sulfonamida (51%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3 H) 1.83 - 1.95 (m, 2 H) 3.01 - 3.15 (m, 2H) 4.21 (br s, 1 H) 7.17 (t, J = 8.22 Hz, 1 H) 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) 7.67 (d, J = 8.22 Hz, 1 H).

Paso 2. Preparación de N-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-10)

Este material fue preparado empleando el producto del paso anterior y siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3 (88%): LCMS (m/z): 360.1 (MH⁺); t_R = 1.06 minutos.

Preparación de 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-11)

(SM-11)

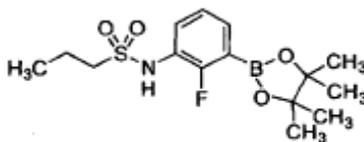
Paso 1. Preparación de 3-bromo-2-fluoroanilina

- 5 Este material fue preparado de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzene, siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 2 (94%): LCMS (m/z) 189.9, $t_R = 0.74$ minutos; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (br s, 2 H) 6.64 - 6.75 (m, 1 H) 6.80 (t, J = 8.2 Hz, 1 H) 6.84 - 6.95 (m, 1 H).

Paso 2. Preparación de 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-11):

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3: LCMS (m/z): 115.9 (MH^+ , ácido borónico); $t_R = 0.17$ minutos.

- 10 Preparación del material de partida N-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-12)



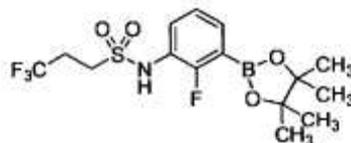
(SM-12)

Paso 1: Preparación de N-(3-bromo-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida

- 15 Este material fue preparado de 3-bromo-2-fluoroanilina (SM-11, paso 1), siguiendo el procedimiento empleado para SM-6, paso 1. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-50% EtOAc en heptano) suministró N-(3-bromo-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (56 %) como un sólido cristalino blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3 H) 1.80 - 1.97 (m, 2 H) 2.99 - 3.20 (m, 2 H) 6.60 (br s, 1 H) 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1 H) 7.34 (aprox. t, J = 6.7 Hz, 1 H) 7.56 (aprox. t, J = 7.6 Hz, 1 H).

- 20 Paso 2. Preparación de N-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-12):

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3, y fue empleado en pasos siguientes sin caracterización y purificación adicionales.

Preparación de material de partida 3,3,3-trifluoro-N-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-13)

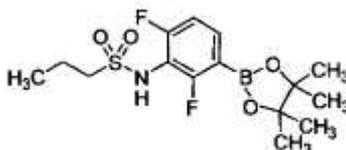
(SM-13)

- 25 Paso 1. Preparación de N-(3-bromo-2-fluorofenil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida: Este material fue preparado de 3-bromo-2-fluoroanilina (SM-11, paso 1), de acuerdo al procedimiento empleado por SM-6, paso 1: LCMS (m/z) no ionizado (MH^+), $t_R = 0.92$ minutos; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.62 - 2.82 (m, 2 H) 3.30 - 3.43 (m, 2 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.43 (t, J = 6.9 Hz, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H).

Paso 2. Preparación de 3,3,3-trifluoro-N-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-13):

Este material fue preparado de acuerdo al procedimiento empleado por SM-9, paso 3: LCMS (m/z) no ionizado (MH⁺), t_R = 0.62 minutos.

5 Preparación de N-(2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SM-14):



(SM-14)

Paso 1. Preparación de ácido bromo-2,6-difluorobenzoico:

10 A un matraz de fondo redondo de 2 cuellos secado en horno, bajo argón a temperatura ambiente se añadió diisopropilamina (8.1 mL, 57.0 mmol) y THF (260 mL). Se enfrió la solución a -70°C en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota mediante una jeringa n-butilitio (2.0 M en ciclohexano, 25.9 mL, 51.8 mmol) y se calentó la reacción resultante a 0°C brevemente, después se enfrió nuevamente a -70°C. A esta solución fría se añadió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (5.9 mL, 52.0 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Después de la adición, se mantuvo la reacción a -70 °C por 1 hora. Se añadió a la solución dióxido de carbono (piezas de 5-9 g, enjuagadas previamente con THF seco). Se removió el globo de Ar y fue reemplazado con un generador de burbujas para permitir la ventilación. Se dejó entonces calentar la reacción resultante hasta temperatura ambiente y se la detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl a pH-7-8. Se lavó la mezcla acuosa con EtOAc, se llevó el pH a rango ácido con solución acuosa de HCl 6 N a pH-2-3, y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío 10.9 g (89%) de ácido 3-bromo-2,6-difluorobenzoico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H).

20 Paso 2. Preparación de tert-butil 3-bromo-2,6-difluorofenilcarbamato.

25 A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-bromo-2,6-difluorobenzoico (5 g, 21.1 mmol), bajo nitrógeno con un condensador se añadió tolueno (35 mL) y t-BuOH (35 mL). A esta solución se añadió DIEA (4.4 mL, 25.3 mmol) y DPPA (5.7 mL, 26.4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 111°C en un baño de aceite por 48 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se removieron al vacío los compuestos volátiles. Se suspendió el residuo resultante con agua y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre sílica. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂; 0-100% EtOAc en heptano) suministró 3.49 g (54 %) de tert-butilo 3-bromo-2,6-difluorofenilcarbamato: ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 1.34 - 1.54 (m, 9 H) 7.17 (m, 1 H) 7.63 (ddd, J = 8.9, 7.9, 5.9 Hz, 1 H).

Paso 3. Preparación de 3-bromo-2,6-difluoroanilina.

30 A un matraz de fondo redondo que contenía tert-butil 3-bromo-2,6-difluorofenilcarbamato (1 g, 3.3 mmol) se añadió DCM (3 mL) y TFA (3 mL). Se agitó la reacción por 2 horas a temperatura ambiente. Se removieron al vacío los compuestos volátiles, y se neutralizó el residuo resultante con solución saturada acuosa de NaHCO₃ a pH 8. Se realizó extracción a la mezcla acuosa con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre sílica. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂; 0-50% EtOAc en heptano) suministró 425 mg (63%) de 3-bromo-2,6- difluoroanilina: LCMS (m/z) 208.0 (MH⁺); t_R = 0.80 minutos; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.54 (s, 2 H) 6.78 (ddd, J= 9.0, 7.4, 5.5 Hz, 1H) 6.85 - 6.95 (m, 1H).

Paso 4. Preparación de N-(3-bromo-2,6-difluorofenil) propano-1-sulfonamida.

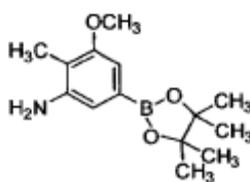
A una solución de 3-bromo-2,6-difluoroanilina (425 mg, 2.04 mmol) en piridina seca (2.0 mL) se añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (275 µL, 2.45 mmol) y se mantuvo la reacción resultante durante la noche a temperatura ambiente.

40 La reacción fue dividida entre EtOAc y agua, y se separaron las capas. Se realizó extracción a la porción acuosa con EtOAc y se lavaron las porciones orgánicas combinadas con solución acuosa al 10% de ácido cítrico, agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite marrón viscoso como una mezcla 2:1 de 3-bromo-2,6-difluoroanilina y N-(3-bromo-2,6-difluorofenil) propano-1-sulfonamida la cual fue usada sin purificación adicional: N-(3-bromo-2,6-difluorofenil) propano-1-sulfonamida LCMS (m/z) no ionizado (MH⁺); t_R = 1.06 minutos.

Paso 5. Preparación de N-(2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida (SEM-14).

- 5 Se combinó la mezcla de 3-bromo-2,6-difluoroanilina y N-(3-bromo-2,6-difluorofenil) propano-1-sulfonamida (560 mg, 2.69 mmol) con diboro bis(pinacolato) (820 mg, 3.23 mmol), triciclohexilfosfina (52.8 mg, 0.188 mmol), acetato de potasio (396 mg, 4.04 mmol), y Pd₂dba₃ (74.0 mg, 0.081 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) para dar una suspensión amarilla. Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 120°C por 2 horas con lo cual la LCMS indicó conversión completa. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y fue dividida entre EtOAc y agua. Se separan las capas y se realizó extracción a la porción acuosa con EtOAc. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con agua (2 X), salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite marrón oscuro como
- 10 una mezcla de ésteres de boronato, la cual fue usada sin purificación adicional: N-(2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-1-sulfonamida LCMS (m/z) 174.0 (MH⁺, ácido borónico); t_R = 0.33 minutos.

Preparación de 3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-15):



(SM-15)

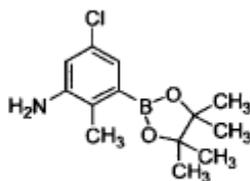
Paso 1. Preparación de 5-bromo-3-metoxi-2-metil-anilina.

- 15 Este material fue preparado de 5-bromo-1-metoxi-2-metil-3-nitrobenzenceno siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 2: LCMS (m/z): 216.0 (MH⁺); t_R = 0.65 minutos.

Paso 2. Preparación de 3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-15):

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3: LCMS (m/z): 264.3 (MH⁺); t_R = 0.67 minutos.

- 20 Preparación de 5-cloro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-16)



(SM-16)

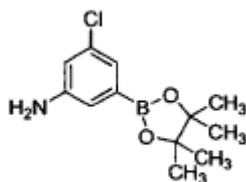
Paso 1. Preparación de 3-bromo-5-cloro-2-metil-anilina.

Este material fue preparado de 1-bromo-5-cloro-2-metil-3-nitrobenzenceno siguiendo el procedimiento usado para SM-9, paso 3 (96%): LCMS (m/z): 219.9 (MH⁺); t_R = 0.99 minutos.

- 25 Paso 2. Preparación de 5-cloro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-16):

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3: LCMS (m/z) 268.1 (MH⁺); t_R = 1.14 minutos.

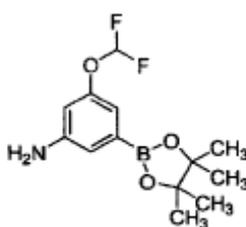
Preparación de material de partida 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-17)



(SM-17)

- 5 Este material fue preparado de 3-bromo-5-cloroanilina siguiendo un procedimiento similar al usado para SM-9, paso 3. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea (RediSep Ciano®, Teledyne ISCO, 0-50% EtOAc en hexanos) para proveer 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (48%) como un sólido naranja pálido: LCMS (m/z) 172.1 (MH⁺), t_R = 0.33 minutos.

Preparación de 3-(difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-18)



(SM-18)

Paso 1. Preparación de 1-bromo-3-(difluorometoxi)-5-nitrobenzono

- 10 A una solución de 3-bromo-5-nitrofenol (3.1 g, 14.4 mmol) e hidróxido de sodio en polvo (0.63 g, 15.8 mmol) en DMF (14 mL), se añadió clorodifluoroacetato de sodio (4.4 g, 28.7 mmol) en cinco porciones cada 0.5 hora a la mezcla de reacción calentada a 55°C. Se mantuvo esta reacción a 55°C por 1 día y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se dividió la mezcla de reacción entre EtOAc y agua, se separaron las capas, y se realizó extracción a la porción acuosa (2 X 25 mL) EtOAc y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa de NaOH 1.0 M (3 X 25 mL), agua (3 X 25 mL) y salmuera (50 mL). Se secó la capa orgánica (MgSO₄), y se concentró. El residuo
- 15 resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-50% EtOAc en hexanos) para proveer 1-bromo-3-(difluorometoxi)-5-nitrobenzono (160 mg, 0.6 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (t, J= 71.6 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.21 - 8.31 (m, 1 H).

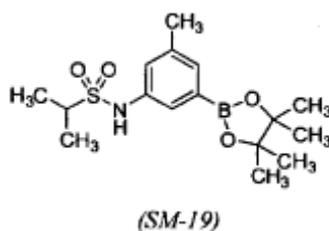
Paso 2. Síntesis de 3-bromo-5-(difluorometoxi)anilina

- 20 Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-30% EtOAc en hexanos) para proveer 3-bromo-5-(difluorometoxi)anilina como un aceite marrón pálido (rendimiento de 41 %): LCMS (m/z) 237.9 (MH⁺), t_R = 0.81 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (br s, 2 H) 6.45 (t, 1 H) 6.58 - 6.79 (m, 1 H).

Paso 3. Síntesis de 3-(difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-18):

- 25 Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3: LCMS (m/z) 204.1 (MH⁺, ácido borónico), t_R = 0.33 minutos.

Preparación de material de partida N-(3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-2-sulfonamida (SM-19)



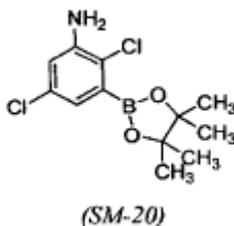
Paso 1. Preparación de N-(3-bromo-5-metilfenil) propano-2-sulfonamida

- 5 A una solución de 3-bromo-5-metilfenilamina (500 mg, 2.2 mmol) en DCM (5 mL), se añadió cloruro de isopropilsulfonilo (0.3 mL, 2.7 mmol), seguido por la adición de piridina (0.45 mL, 5.6 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 25 horas tiempo al cual fue detenida con agua y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), y se absorbió sobre sílica. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, 0-30% EtOAc en hexanos) suministró N-(3-bromo-5-metilfenil) propano-2-sulfonamida (558 mg, 1.9 mmol, 85 %) como un sólido color durazno: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 3.33 (m, 1 H) 6.84 (br s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.21 (s, 1 H).

10 Paso 2. Preparación de N-(3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) propano-2-sulfonamida

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3 y fue empleado en el paso siguiente.

Preparación de 2,5-dicloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-20)



15 Paso 1. Preparación de ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico:

- 20 A una solución de ácido 2,5-diclorobenzoico (3 g, 15.7 mmol) en H₂SO₄ (16 mL) a 0°C se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (1.4 mL, 31.4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción por 5 minutos a 0°C, y se permitió que se calentara gradualmente por 20 minutos. Se trató la reacción con agua helada y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó entonces (Na₂SO₄), Se filtró y se concentró para proveer 3.54 g (48%) de ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico el cual está contaminado con ácido 3,6-dicloro-2-nitrobenzoico (40%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (s, 1 H) 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1 H) 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1 H).

Paso 2. Preparación de 1-bromo-2,5-dicloro-3-nitrobenzoceno:

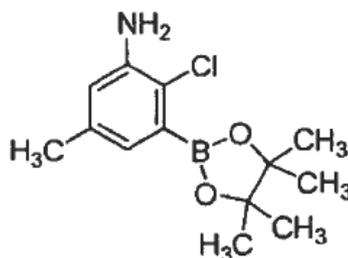
- 25 A un matraz de fondo redondo secado en horno, equipado con barra de agitación y condensador, bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico (3.54 g, 15.00 mmol como una mezcla con ácido 3,6-dicloro-2-nitrobenzoico), óxido mercúrico rojo (4.87 g, 22.50 mmol) y tetracloruro de carbono (100 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C por 30 minutos con irradiación desde una bombilla de luz corriente de 150W tipo A. Se enfrió entonces la mezcla de reacción hasta aproximadamente 60°C y se añadió bromo (1.2 mL, 22.5 mmol) gota a gota a través de una jeringa. Se reemplazó la atmósfera de nitrógeno con un globo de argón y se calentó la mezcla de reacción nuevamente a 90°C por 4 horas con irradiación constante de luz. Se enfrió entonces la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se detuvo la reacción con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se agitó por 2 horas, Se filtró a través de Celite, y se diluyó con DCM. Se separaron las dos fases y se realizó extracción a la mezcla acuosa con DCM. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró hasta un sólido cristalino amarillo pálido el cual fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-15% EtOAc en heptano) para proveer 1.83 g (29%) de 1-bromo-2,5-dicloro-3-nitrobenzoceno: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1 H).
- 35

Paso 3. Preparación de 3-bromo-2,5-dicloroanilina:

Este material fue preparado de acuerdo al procedimiento empleado por SM-9, paso 2 empleando 1-bromo-2,5-dicloro-3-nitrobenzoceno. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-30% EtOAc en heptano) suministró 3-bromo-2,5-dicloroanilina (24%): LCMS (m/z) 239.9 (MH^+), $t_R = 1.03$ minutos; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.28 (br s, 2 H) 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 H).

Paso 4. Preparación de 2,5-dicloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-20):

Este material fue preparado de acuerdo al procedimiento empleado por SM-9, paso 3. LCMS (m/z): 287.9 (MH^+); $t_R = 1.10$ minutos.

Preparación de 2-cloro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-21)

(SM-21)

10

Paso 1. Preparación de 3-bromo-2-cloro-5-metil-anilina:

A una solución de 1,3-dibromo-2-cloro-5-metilbenzoceno (5 g, 17.6 mmol), benzofenona imina (3.1 mL, 18.5 mmol), tert-butoxido de sodio (2.53 g, 26.4 mmol) en tolueno a la cual se hacía burbujear argón, se añadieron (S)-BINAP (1.6 g, 2.6 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.81 g, 0.88 mmol) y se calentó la reacción en un baño de aceite. Cuando la temperatura alcanzó 60°C se notó una reacción exotérmica, con reflujo del solvente. Se mantuvo el calentamiento y la reacción fue completa después de 1.5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con Et_2O y se agitó con Siliabond DMT (Pd captor), y se filtró entonces a través de Celite. Se lavó el filtrado con agua, salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró para proveer un residuo marrón pegajoso. Se disolvió el residuo en THF (60 mL) y se añadió solución acuosa de HCl 6.0 M. Se agitó la mezcla de reacción por 30 minutos, se dividió con Et_2O y se añadió NaOH 1 M hasta que la capa acuosa tenía pH 9. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-20% EtOAc en heptano) proveyó 3-bromo-2-cloro-5-metil-anilina (1.7 g) con una pequeña cantidad de benzofenona como un contaminante: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 3 H) 4.11 (br s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H).

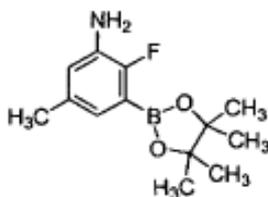
15

20

Paso 2. Preparación de 2-cloro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina:

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (s, 8 H) 1.36 (s, 10 H) 2.22 (s, 3 H) 4.00 (br s, 2 H) 6.65 (d, J = 2.1 Hz, 1 H) 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1 H).

25

Preparación de material de partida 2-fluoro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-22)

(SM-22)

Paso 1. Preparación de ácido 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoico:

A una solución de diisopropilamina (1.8 mL, 12.7 mmol) en THF (20 mL) a -10°C , se añadió n-BuLi (0.68 g, 10.6 mmol) y se agitó la reacción por 1 hora a -10°C y se enfrió entonces a -78°C . Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-metilbenceno (2.0 g, 10.6 mmol) en THF (10 mL) y se agitó la reacción por 1 hora después de lo cual se añadió exceso de dióxido de carbono sólido (4.76 g, 106 mmol). Después de 30 minutos se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, permitiendo la liberación de la presión, y se detuvo la reacción con agua. Se separaron las capas resultantes y se realizó extracción a la porción acuosa con Et_2O . Se ajustó entonces el pH de la capa acuosa al rango ácido con solución acuosa de HCl 6.0 M y se realizó extracción al precipitado blanco resultante, con Et_2O . Se secaron las porciones orgánicas combinadas (MgSO_4), y se concentró al vacío para proveer ácido 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoico (2.1 g, 9.0 mmol, 85 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (s, 3 H) 7.60 (dd, $J = 5.9, 1.8$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 1 H).

Paso 2. Preparación de tert-butil 3-bromo-2-fluoro-5-metilfenilcarbamato:

A una solución de ácido 3-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoico (2.1 g, 9.01 mmol) en tolueno (30 mL) y t-BuOH (15 mL), se añadieron DIEA (1.9 mL, 10.8 mmol) y DPPA (2.4 mL, 11.3 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a y se mantuvo en 120°C por 24 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró para suministrar un aceite marrón. Se dividió el aceite entre dietiléter y agua y se separaron las capas resultantes. Se lavó la capa de dietiléter con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-5% EtOAc en heptano) suministró tert-butil 3-bromo-2-fluoro-5-metilfenilcarbamato (985 mg, 3.2 mmol, 36 %) como un aceite claro amarillo pálido: LCMS (m/z) 247.9 (MH^+ -t-butilo); $t_{\text{R}} = 1.14$ minutos; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (s, 9 H) 2.29 (s, 3 H) 6.67 (br s, 1 H) 6.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H) 7.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H).

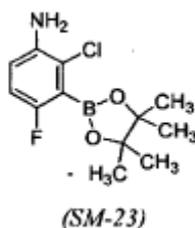
Paso 3. 3-Bromo-2-fluoro-5-metilaniлина

A una solución de tert-butil 3-bromo-2-fluoro-5-metilfenilcarbamato (985 mg, 3.24 mmol) en isopropil alcohol (10 mL) se añadió HCl acuoso concentrado (~ 12 M, 2.6 mL, 32.4 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C por 2 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y después se concentró al vacío para proveer un sólido blanco. El sólido fue disuelto en agua y la solución acuosa resultante fue neutralizada con solución acuosa de NaOH 1.0 M, y se realizó extracción con Et_2O . Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para proveer 3-bromo-2-fluoro-5-metilaniлина (594 mg, 2.91 mmol, 90 %) la cual fue utilizada sin purificación tradicional: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 3 H) 3.71 (br s, 2 H) 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H).

Paso 4. Preparación de 2-fluoro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)aniлина (SM-22):

Este material fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para SM-9, paso 3: LCMS (m/z) 252.0 (MH^+); $t_{\text{R}} = 0.83$ minutos.

Preparación de material de partida 2-cloro-4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)aniлина (SM-20):

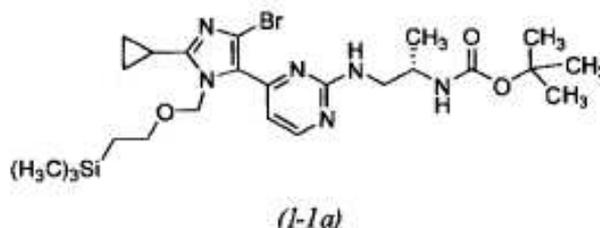


Paso 1. Preparación de 2-(2-bromo-3-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno): Se dispersó 2-bromo-1-cloro-3-fluorobenceno (3.4 g, 16.2 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (10 mL), después se añadió NaNO_3 (1.52 g, 17.9 mmol) en porciones dentro de la mezcla con agitación a 0°C . Se agitó entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se colocó la reacción dentro de agua con hielo (60 mL) y se dejó reposar durante la noche. El sólido blanco precipitado resultante fue colectado por filtración, lavado con agua y disuelto en EtOAc. Se lavó la solución orgánica con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para proveer 3.8 g de un residuo sólido (mezcla 1:7 de dos regioisómeros, donde el principal era el deseado). Se disolvió el sólido en HOAc (15 mL), se enfrió a 5°C , y se añadió en porciones hierro en polvo (2.7 g, 48 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó en EtOAc y se filtró entonces a través de una paleta de Celite. Se llevó el pH del filtrado a rango alcalino (pH ~ 12) con solución acuosa de NaOH 12 N y se filtró la mezcla gelatinosa resultante a través de Celite. Se dividió el filtrado por reposo y se separaron las capas. Se realizó extracción a la porción acuosa con EtOAc (2 X) y se lavaron con salmuera las porciones orgánicas combinadas, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-70% EtOAc en heptano) dio la deseada 3-bromo-2-cloro-4-fluoroaniлина (2.2 g, 9.0 mmol, 56%): LCMS (m/z) 223.8 (MH^+); $t_{\text{R}} = 0.89$ minutos; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92-6.88 (m, 1 H), 6.71-6.66 (m, 1 H), 4.05 (br s 2 H).

Paso 2. Preparación de 4-(2-cloro-4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-23):

Este compuesto fue preparado empleando el mismo procedimiento como en material de partida SM-9, paso 3: LCMS (m/z) 272.0 (MH⁺); t_R = 0.95 minutos.

5 Preparación de producto intermedio (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-1a):



Paso 1. Preparación de 2-ciclopropil-1H-imidazol:

10 Se añadió glioxal (40% en agua) (86 mL, 749 mmol) en agua (200 mL) a una solución enfriada (5°C) de ciclopropanocarbaldéido (50.0 mL, 713 mmol) en metanol (100 mL) para dar una solución incolora. Se añadió hidróxido de amonio (28% ac, 397 mL, 2900 mmol) gota a gota durante 1 hora a 0-5 °C. Se agitó la reacción por 3 horas a 0°C y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió salmuera (200 mL) a la reacción y se hizo extracción con EtOAc (4 X 400 mL, 4 X 600 mL). Se secaron (Na₂SO₄) las capas orgánicas combinadas y se concentró para proveer 2- ciclopropil-1H-imidazol como un sólido amarillo crema (70.1 g, 648 mmol, 91%). LCMS (m/z) 109.0 (MH⁺), t_R = 0.22 minutos; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.73 - 0.81 (m, 2 H), 0.81 - 0.88 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H), 6.78 (br s, 2 H), 11.65 (br s, 1 H).

Paso 2. Preparación de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-1H-imidazol:

20 Se añadió bromo (61 mL, 1190 mmol) gota a gota durante 2 horas a una mezcla enfriada de 2-ciclopropil-1H-imidazol (70.5 g, 652 mmol) y KHCO₃ (118 g, 1179 mmol) en DMF (360 mL) a 0°C. Se añadió KHCO₃ (20 g, 200 mmol) adicional y se agitó la reacción por otros 45 minutos a 0°C. Se añadió agua (1.5 L) gota a gota durante 45 minutos y se filtró fría la pasta naranja resultante. Se lavaron con agua los sólidos (4 X 150 mL) y se secaron en un horno al vacío a 50°C por 24 horas para suministrar 4,5-dibromo-2-ciclopropil-1H-imidazol como un sólido amarillo marrón (122 g, 459 mmol, 70%). LCMS (m/z) 264.8 (MH⁺), t_R = 0.51 minutos; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.77 - 0.81 (m, 2 H), 0.86-0.91 (m, 2 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 12.86 (br s, 1 H).

Paso 3. Preparación de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H imidazol:

25 Se añadió una solución de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-1H-imidazol (60 g, 226 mmol) en THF (150 mL) gota a gota durante 50 minutos bajo nitrógeno a una mezcla en agitación de hidruro de sodio (95%, 6.3 g, 250 mmol) en THF seco (150 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción por 30 minutos y se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetil (SEMCl, 40 mL, 38 g, 226 mmol) gota a gota durante 50 minutos a 0°C. Después de agitar por 1 hora, se detuvo lentamente la reacción con agua (20 mL) y se añadió EtOAc (500 mL). Se lavó con agua la mezcla (2 X 750 mL) y las porciones acuosas combinadas fueron sometidas a extracción nuevamente con EtOAc (200 mL). Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (1 L), se secaron (Na₂SO₄), y se concentró. Se disolvió al residuo resultante en heptano (200 mL) y se pasó la solución resultante a través de una paleta de sílica gel, haciendo elución con heptano (4 X 500 mL) y EtOAc-heptano (1:4, 2 X 250 mL) para dar 4,5- dibromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (79 g, 199 mmol, 88%) como un sólido amarillo pálido después de la concentración: LCMS (m/z) 394.9 (MH⁺), t_R = 1.20 minutos, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.04 - 0.05 (m, 9 H), 0.87 - 1.12 (m, 6 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 3.55 - 3.66 (m, 2 H), 5.37 (s, 2 H).

Paso 4. Preparación de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloro-4,5-dihidropirimidina:

40 Se añadió butilitio (2.0 M en pentano, 31 mL, 62 mmol) gota a gota durante 40 minutos a una solución de 4,5-dibromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1 H-imidazol (23.4 g, 59.1 mmol) en THF (175 mL) a -78°C. Se agitó la reacción a -78°C por 10 minutos. Después de este tiempo, una alícuota de la reacción fue detenida con agua y se verificó la completa introducción de litio mediante LCMS. Se añadió una solución de 2-cloropirimidina (8.12 g, 70.9 mmol) en THF (20 mL) gota a gota y se agitó por 30 minutos. El análisis de LCMS indicó reacción completa. La reacción fue detenida con solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 mL), se dejó calentar a 0°C, y fue dividida entre

agua (500 mL) y EtOAc (500 mL). Se separaron las capas y la porción orgánica fue lavada con agua-salmuera (500 mL) y salmuera (500 mL), después secada (Na_2SO_4) y concentrada hasta un aceite amarillo.

5 El residuo crudo fue suspendido en una mezcla de EtOAc-hexanos (1:5, 50 mL) y heptano (50 mL) y después se sometió a sonicación por 2 minutos. Se dejó decantar la suspensión resultante a 0°C por 1 hora. Se lavaron los sólidos recolectados con EtOAc-heptano frío (1:5, 50 mL) para suministrar 19.6 g de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloro-4,5-dihidropirimidina como un sólido blanco. Se purificó el filtrado combinado mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , 20-70% EtOAc en heptano) para suministrar un adicional de 2.05 g de producto (21.65 g, 50.1 mmol, 85%): LCMS (m/z) 431.0 (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.78$ minutos; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0.02 (s, 9 H), 0.74 - 0.99 (m, 6 H), 1.99-2.16 (m, 1 H), 3.52 (m, 2 H), 4.48 (br s, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 10 5.55 (dd, J = 2.7, 1.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1 H), 9.06-9.50 (br s, 1 H).

Paso 5. Preparación de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina:

15 Se calentaron 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloro-4,5-dihidropirimidina (21.65 g, 50.1 mmol) y dióxido de manganeso (43.6 g, 501 mmol) en EtOAc (240 mL) a reflujo por 2.5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se concentraron los filtrados y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea en columna (10-40% EtOAc en heptano) para proveer 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina como un aceite amarillo (17.8 g, 41.4 mmol, 83%). LCMS (m/z) 429.0 (MH^+), $t_{\text{R}} = 1.24$ minutos; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0.06 (s, 9 H), 0.82 - 0.90 (m, 2 H), 1.04 - 1.11 (m, 2 H), 1.14 - 1.20 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 5.92 (s, 2 H), 7.92 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1 H).

20 Paso 6. Preparación de (S)-tert-butil-1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-1a):

25 Se calentó una mezcla de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (5.50 g, 12.8 mmol), (S)-tert-butil 1-aminopropano-2-il carbamato (SM-1, 2.68 g, 15.4 mmol), diisopropiletilamina (2.68 mL, 15.4 mmol) y carbonato de sodio (2.71 g, 25.6 mmol) en NMP (8 mL) con un baño de aceite a 110°C por 3.5 horas y el análisis LCMS de una alícuota indicó que la reacción estaba completa con el producto deseado. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, entonces fue dividida entre EtOAc (20 mL) y agua (60 mL). Se lavó la capa de EtOAc con agua (60 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró hasta una espuma amarillo pálido (6.89 g, 12.1 mmol). Se purificó adicionalmente una pequeña porción de material, mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc en heptano): LCMS (m/z) 567.3 (MH^+), $t_{\text{R}} = 1.03$ minutos; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ -0.09 (s, 9 H), 0.80 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 0.98-1.07 (m, 2 H), 1.10-1.18 (m, 2 H), 1.21 (t, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.91-2.08 (m, 1 H), 30 3.41 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.44-3.59 (m, 2 H), 3.82-4.01 (m, 1

H), 4.65-4.87 (m, 1 H), 5.41-5.61 (m, 1 H), 5.78-5.99 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1 H).

Preparación de producto intermedio (S)-metil-1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-1b):



35

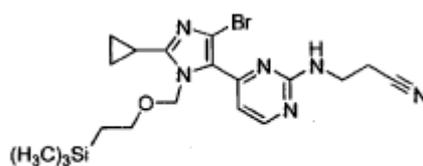
Paso 1. Preparación de (S)-N1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il)propano-1,2-diamina, sal de cloruro de hidrógeno:

40 Se trató una solución de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (15.5 g, 27.3 mmol) en MeOH (60 mL) con HCl acuoso concentrado (37%, 10 mL, 122 mmol) a 60°C por 3.5 horas. LCMS de una alícuota indicó conversión completa. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para obtener (S)-N1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina como las sal de HCl (13.3 g): LCMS (m/z) 337.1 (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.41$ minutos.

Paso 2. Síntesis de (S)-metil-1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-1b):

Se enfrió a 0°C una mezcla de (S)-N1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina (13.3 g, 27.3 mmol, rendimiento teórico asumido) en THF-agua 1 : 1 (200 mL) y se añadió en porciones NaHCO₃ sólido (20.6 g, 245 mmol). Se añadió gota a gota metil cloroformiato (3.74 mL, 27.3 mmol) durante 20 minutos y se agitó por 30 minutos adicionales. La LCMS de una alícuota indicó reacción completa. Se añadió agua (300 mL) y se realizó extracción a la mezcla resultante con EtOAc (3 X 500 mL). Se lavó la capa de EtOAc con salmuera (2 X 1 L), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El sólido resultante fue suspendido en una mezcla de EtOAc (7 mL) y etiléter (25 mL) y se dejó decantar la suspensión resultante a 0 °C. Se colectaron los sólidos y se lavaron con Et₂O frío (20 mL) para proveer (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (9.56 g, 24.1 mmol, 89%) como un sólido blancuzco: LCMS (m/z) 395.1 (MH⁺), t_R = 0.61 minutos; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.91-1.03(m, 2 H), 1.08-1.19(m, 2 H), 1.22(d, J= 6.6 Hz, 3 H), 1.77(br s, 1 H), 2.13-2.26(m, 1 H), 2.70-2.90(m, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.90-4.03(m, 1 H), 4.18-4.32(m, 1 H), 4.46-4.86(m, 1 H), 5.48-5.60(m, 1 H), 7.46(d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.24(d, J= 5.4 Hz, 1 H).

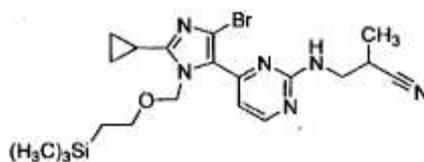
Preparación de producto intermedio 3-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (I-1c):



(I-1c)

Se calentó a 90°C por 8 horas una mezcla de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (I-1a, paso 5, 3.50 g, 8.14 mmol), 3-aminopropanonitrilo (1.79 mL, 24.4 mmol), diisopropiletilamina (2.84 mL, 16.3 mmol) y Na₂CO₃ (1.73 g, 16.3 mmol) en NMP seco (4 mL). Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, y entonces fue dividida entre EtOAc (100 mL) y agua (100 mL), y se separaron las capas. Se lavó la porción orgánica con agua (100 mL), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), salmuera (100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-50 % EtOAc en heptano) para proveer 3-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il) propanonitrilo como una espuma amarillo pálido (2.91 g, 6.28 mmol). LCMS (m/z) 463.1(MH⁺), t_R = 0.98 minutos, ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm -0.09 (s, 9 H) 0.73 - 0.85 (m, 2 H) 0.99 - 1.11 (m, 2 H) 1.12 - 1.21 (m, 2 H) 1.90 - 2.05 (m, 1 H) 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2 H) 3.36-3.48 (m, 2 H) 3.76 (q, J = 6.5 Hz, 3 H) 5.50 (br s, 1 H) 5.85 (s, 2 H) 7.20 (d, J= 5.1 Hz, 1 H) 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1 H).

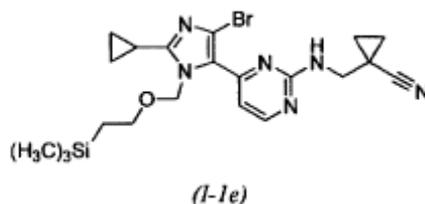
Preparación de producto intermedio 3-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)-2-metilpropanonitrilo (I-1d):



(I-1d)

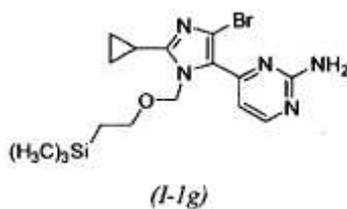
Se trató una solución de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (2.5 g, 5.8 mmol), DIEA (2.0 mL, 11.6 mmol), y 3-amino-2-metilpropanonitrilo (1.49 g, 17.7 mmol) en NMP (10 mL) con Na₂CO₃ (1.23 g, 11.6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y fue dividida entre EtOAc (75 mL) y agua (100 mL). Se separaron las capas y se lavó la porción orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), salmuera (150 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta dar un residuo marrón. La purificación por cromatografía instantánea (0-50 % EtOAc - heptano) suministró 3-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)-2-metilpropanonitrilo (2.79 g, 5.8 mmol) como un sólido blanco: LCMS (m/z) 477.1 (MH⁺), t_R = 0.98 minutos.

Preparación de producto intermedio 1-((4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)metil)ciclopropanocarbonitrilo (I-1e):



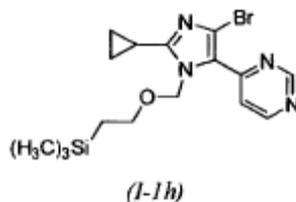
Se calentó una mezcla de 1-(aminometil) ciclopropanocarbonitrilo (0.67 g, 7.0 mmol), 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (2.01 g, 4.7 mmol), DIEA (1.64 ml, 9.35 mmol), Na₂CO₃ (0.99 g, 9.4 mmol) y NMP (2 mL) a 110 °C por 25 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y fue dividida entre EtOAc (10 mL) y agua (20 mL). Se separaron las capas y se lavó la porción orgánica secuencialmente con agua (20 mL), salmuera (10 mL), y se concentró. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel haciendo elución con un gradiente EtOAc-heptano (0-50%) para suministrar 1-((4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)metil)ciclopropanocarbonitrilo (1.50 g, 3.06 mmol, 66%) como una espuma blanca. LCMS (m/z) 491.1 (MH⁺), t_R = 0.99 minutos.

Preparación de producto intermedio 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-amina (I-1g):



Se combinó 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (1 g, 2.4 mmol) con solución acuosa de NH₄OH 28% (8 mL) en 1,4-dioxano (8 mL) y se dividió en partes iguales la mezcla resultante, en dos viales de reacción. Cada uno fue irradiado en un reactor de microondas por 40 minutos a 130°C. El análisis de TLC indicó reacción completa. Las reacciones combinadas fueron diluidas entonces con agua (100 mL) seguido de extracción con EtOAc (100 mL). Se lavó la capa de EtOAc con salmuera, se secó entonces (Na₂SO₄), y se concentró. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel empleando un gradiente EtOAc-hexanos (0 a 60%) suministró 0.87 g de (2.1 mmol, 91 %) de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-amina como un sólido blanco: LCMS (m/z): 410.0 (MH⁺), t_R = 0.81 minutos.

Preparación de producto intermedio 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidina (I-1h):



Paso 1. Preparación de 4-(2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il) pirimidina:

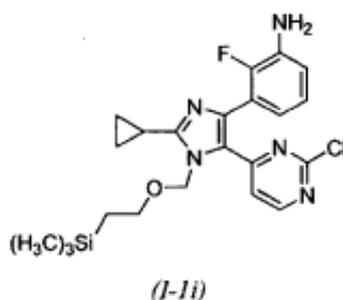
Se hizo burbujear argón en una solución de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina y formiato de amonio (12.12 g, 192 mmol) en MeOH (20 mL) por 5 minutos. Se añadió a la mezcla Pd/C (200 mg, 4.80 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 5 horas. El análisis LCMS de una alícuota indicó conversión completa. Se filtró la mezcla de reacción a través de una paleta de Celite y se lavó completamente la torta del filtro con EtOAc. Se concentraron los filtrados combinados y el residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea empleando un gradiente de EtOAc-hexanos (0-100%) para

suministrar 4-(2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il) pirimidina (1.36 g, 4.30 mmol, rendimiento de 89 %) como un aceite pegajoso amarillo pálido: LCMS (m/z) 317.3 (MH⁺), t_R = 0.71 minutos.

Paso 2. Preparación de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsililetoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidina (I-1h):

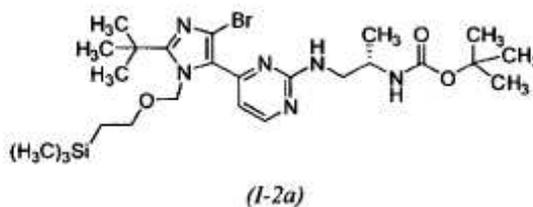
- 5 Se añadió bromo a una solución enfriada de 4-(2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol- 4-il) pirimidina (1.36 g, 4.30 mmol) en DCM a 0°C seguido por solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (16 mL, 4.30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción por 3 horas a temperatura ambiente. Después de que por análisis LCMS se juzgó que la reacción estaba completa, se dejó reposar la mezcla de reacción y se dividió. Se separaron las capas resultantes y se realizó extracción a la capa acuosa con EtOAc (2 X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea empleando un gradiente de EtOAc-hexanos (20-80%) para dar 4-(5- bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-il) pirimidina (1.07 g, 2.71 mmol, 63 %) como un aceite amarillo: LCMS (m/z): 395.0 (MH⁺), t_R = 1.09 minutos; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 9 H) 0.80 - 1.50 (m, 4 H) 2.06 - 2.25 (m, 1 H) 3.49-3.65 (m, 2 H) 6.05 (s, 2 H) 7.95 - 8.07 (m, 1 H) 8.82 - 8.94 (m, 1 H) 9.27 - 9.34 (m, 1 H).

- 15 Preparación de producto intermedio 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoroanilina (I-1i):



- 20 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)- 1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (I-1a, paso 5, 0.55 g, 1.3 mmol), 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan- 2-il)anilina (0.61 g, 2.6 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio 2.0 M (3.2 mL, 6.4 mmol) y DME (6.4 mL). Se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla resultante, añadiendo continuación producto de adición de PdCl₂(dppf)/DCM (0.052 g, 0.06 mmol). Se selló la reacción y se aplicó radiación en un reactor microondas por 20 minutos a 120 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), Se filtró, se concentró, y se adsorbió sobre sílica gel. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, 0-100% EtOAc en heptano) rindió 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)- 2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol- 4 -il)-2-fluoroanilina (223 mg, 0.48 mmol, 38 %) como un aceite viscoso amarillo: LCMS (m/z) 460.1 (MH⁺), t_R = 0.95 minutos.

Preparación de producto intermedio (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-tert-butil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-ilamino) propano-2-il carbamato (I-2a):



- 30 Paso 1. Preparación de 2-tert-butilimidazol:

- 35 Se añadió una solución de glicoxal (40% en agua, 16.4 g, 113.4 mmol) en agua (180 mL) a trimetilacetaldehído (12.4 ml, 112.6 mmol) y se enfrió la solución resultante a 10°C en un baño de hielo/agua. A esta solución se añadió solución de hidróxido de amonio (28% en agua, 56 mL) con agitación. Se agitó durante la noche la mezcla de reacción y se filtró el precipitado resultante y se secó para proveer 12.1 g del compuesto del título como un sólido cristalino blanco. LCMS (m/z): 125.10 (MH⁺), t_R = 0.26 minutos; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 6.86 (2H, s), 1.32 (9H, s).

Paso 2. Preparación de 4,5-dibromo-2-tert-butil-1H-imidazol:

Se añadió gota a gota bromo (8.4 g, 52.42 mmol) a una mezcla de 2-t-butylimidazol (2.6 gramos, 20.97 mmol) y bicarbonato de potasio (5.4 g, 52.42 mmol) en DMF seco (25 mL). Se agitó entonces la mezcla de reacción a 70°C por 4 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró entonces a través de un embudo sinterizado. El filtrado colectado fue enfriado en un baño de hielo y diluido con agua fría (100 mL) con agitación. Se colectó el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua fría (3 X) y se secó bajo vacío para suministrar 2.79 g de 4,5-dibromo-2- tert-butil-1H-imidazol como un sólido amarillo pálido: LCMS (m/z): 281.0 (MH⁺), t_R = 0.63 minutos; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (9H, s).

Paso 3. Preparación de 4,5-dibromo-2-tert-butil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-imidazol

A una solución enfriada de 2-t-butil-4,5-dibromoimidazol (1.4 gramos, 5.0 mmol; Ejemplo 5, Paso 2) en THF seco (10 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (95%, 0.15 gramos, 6.0 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción por 10 minutos a 0°C, a temperatura ambiente por 40 minutos. Se enfrió nuevamente la reacción a 0°C y se añadió cloruro de SEM (0.97 ml, 5.5 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, permitiendo que el baño de hielo dejara de ser efectivo y se colocó dentro una mezcla de agua (30 mL) y EtOAc (50 mL). Se dividieron las capas resultantes y se separaron. La porción orgánica fue lavada con salmuera, luego con agua, se secó (Na₂SO₄), y concentró. Se purificó al residuo remanente mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% EtOAc en hexanos) para suministrar 2.1 g de 4,5-dibromo-2-tert-butil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol: LCMS (m/z): 412.9 (MH⁺), t_R = 1.320 minutos; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (dd, 1 H,), 7.92 (dd, 1 H,), 5.90 (s, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 1.55 (s, 9 H), 0.82 (m, 2 H), 0.08 (s, 9 H).

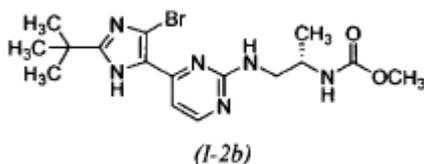
Paso 4. Preparación de 4-(4-bromo-2-tert-butil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina

Se añadió n-BuLi (1.5 M en hexano, 40 mL, 60 mmol) gota a gota a una solución enfriada de 4,5-dibromo-2-tert-butil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (23.6 g, 57.2 mmol) en THF anhidro (250 mL) a -78°C. Después de 30 minutos a -78°C, se añadió gota a gota una solución de 2-cloropirimidina (7.21 g, 63.0 mmol) en THF anhidro (2 mL) y se agitó la reacción a -78°C por 1 hora. Se detuvo la reacción por adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se dividió la mezcla con EtOAc y se separaron las capas. Se realizó extracción a la porción acuosa con EtOAc (3 X) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc, se trató con MnO₂ (5.2 g, 60 mmol), y se calentó a reflujo por 3 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se lavó completamente la torta del filtro con EtOAc y se concentraron los filtrados combinados. El residuo remanente fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% EtOAc en hexanos) para dar 10 g (37%) de 4-(4-bromo-2-tert-butil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina: LCMS (m/z): 445.0 (MH⁺), t_R = 1.35 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 0.76 (m, 2 H), -0.08 (s, 9 H).

Paso 5. Preparación de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-tert-butil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2 -il carbamato (I-2a):

Se calentó a 85 °C por 16 horas una mezcla de 4-(4-bromo-2-tert-butil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (2.0 g, 4.5 mmol), (S)-tert-butil-1-aminopropano-2-il carbamato (SM-1, 1.0 g, 5.8 mmol), y diisopropiletilo amina (2.4 mL, 13.5 mmol) en acetonitrilo seco. Se añadió una carga adicional de (S)-tert-butil-1-aminopropano- 2-il carbamato (145 mg, 0.8 mmol, SM-1) y se mantuvo la reacción a 85 °C por 5 horas. Después de permitir enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción con EtOAc (40 mL), se lavó con agua (2 X 15 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para suministrar 2.6 g de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo -2-terl-butil-1 -((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)- 1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato el cual fue utilizado después sin purificación adicional: LCMS (m/z): 583.0 (MH⁺), t_R = 1.18 minutos.

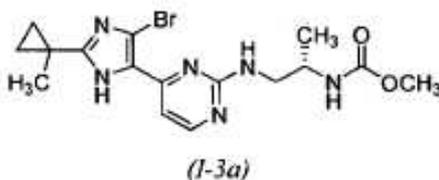
Preparación de producto intermedio (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-tert-butil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-2b)



A una solución de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2- tert-butil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-5- il) pirimidin-2-il amino) propano-2 -il carbamato (2.66 g, 3.94 mmol, Ejemplo 7, Paso 1) en MeOH (17 mL) se añadió HCl acuoso

- concentrado (1.97 mL, 23.65 mmol) y se agitó la reacción resultante a 60°C por 1 hora. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar 2.28 g de residuo crudo. Este material fue suspendido entonces en THF-agua 1:1 (100 mL) seguido de la adición de NaHCO₃ (1.66 g, 19.70 mmol). Se enfrió la mezcla a 5°C y se añadió gota a gota metil cloroformiato (1.0 M en THF, 4.33 mL, 4.33 mmol). Después de 50 minutos, se añadió una carga adicional de metil cloroformiato (1.0 M en THF, 4.33 mL, 4.33 mmol) y se mantuvo la reacción por 45 minutos a 0°C. Se detuvo la reacción con agua (300 mL) y se separaron las capas resultantes. A la fase acuosa se realizó extracción con EtOAc (2 x 200 mL) y se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera (2 x 400 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. Se trituró el residuo resultante con 1:4 EtOAc-hexanos (10 mL) y se lavó con éter para proveer 958 mg de (S)-metil 1-(4-(4-bromo- 2-tert-butil-1H-imidazol- 5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato: LCMS (m/z) 411.0 (MH⁺), t_R = 0.65 minutos.

Preparación de producto intermedio (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)propano-2-il carbamato (I-3a)



Paso 1. Preparación de 2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol:

- Se añadió clorocromato de piridinio (PCC, 28.95 g, 134.0 mmol) a (1-metilciclopropil)metanol (9.62 g, 112.0 mmol) en THF (90 mL). La mezcla de reacción negra, espesa fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Se filtró la reacción a través de Celite, y se lavó la paleta del filtro con THF (15 mL). Se añadieron al filtrado secuencialmente metanol, glioxal e hidróxido de amonio, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta que el remanente era la capa de agua que contenía sólidos. Se filtraron y lavaron con agua los sólidos (10 mL). Los sólidos amarillos marrón fueron secados al aire y luego secados bajo alto vacío para dar el producto como un sólido marrón pálido (3.74 g). Se realizó extracción al filtrado acuoso con EtOAc (3 X 500 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un producto adicional como un sólido marrón (2.92 g) que fue usado sin purificación adicional: LCMS (m/z) 123.0 (MH⁺), t_R = 0.26 minutos.

Paso 2. Preparación de 4,5-dibromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol:

- A una mezcla de 2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol (6.66 g, 54.5 mmol) y carbonato de potasio (18.83 g, 136.0 mmol) en THF (100 mL) a temperatura ambiente se añadió NBS (19.40 g, 109 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se tornó caliente de modo que se empleó un baño de hielo seco -acetona para enfriar la reacción durante la adición. Se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó por 3.5 horas. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó secuencialmente con solución acuosa al 50% de Na₂S₂O₃ (2 X), agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta un sólido marrón amarillento pálido. Se purificó el material crudo disolviendo en EtOAc y filtrando a través de una paleta de sílica gel. La fracción de acetato de etilo fue concentrada y purificada adicionalmente mediante trituración con Et₂O para dar 4,5-dibromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol como un sólido blanco (10.44g): LCMS (m/z) 279.0 (MH⁺), t_R = 0.56 minutos.

Paso 3. Preparación de 4,5-dibromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol:

- Un matraz de fondo redondo de 250 mL fue purgado con N₂ y cargado con NaH (95%, 0.33 g, 13.1 mmol). Se añadió THF (15 mL), y se enfrió la mezcla a 0°C. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota una solución de 4,5-dibromo-2-(1- metilciclopropil)-1H-imidazol (3.0 g, 10.7 mmol) en THF (20 mL) desde un embudo de adición durante 5 minutos. Se agitó la solución marrón blancuzca pálida a 0°C por 25 minutos y se añadió entonces SEMCI (2.1 mL, 11.8 mmol) gota a gota durante 2 minutos. Después de 5 minutos, se removió el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 horas, La LCMS indicó una conversión de 90%. Se añadieron otros 0.3 mL de SEMCI (0.3 mL, 1.7 mmol). La LCMS indicó que la reacción no había sucedido; se añadió NaH (95%, 51 mg, 2.0 mmol) adicional con generación concomitante de gas. Después de 15 minutos, La LCMS indicó reacción completa. Se detuvo la reacción con agua (1 mL). Se añadió heptano (250 mL) y se lavó la capa orgánica con agua (200 mL). Se realizó extracción a la capa acuosa con heptano (100 mL), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar 4.46 g de material crudo. El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂; 0-25% EtOAc en heptano) para dar el producto (3.45 g) como un aceite amarillo pálido: LCMS (m/z) 409.0 (MH⁺), t_R = 1.27 minutos.

Paso 4. Preparación de 4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina:

A una solución de 4,5-dibromo-2-(1-metil ciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H- imidazol (3.45 g, 6.7 mmol) en THF (50 mL) a -78°C bajo nitrógeno se añadió n-buLi (2.0 M en pentano, 4.5 mL, 9.0 mmol), gota a gota durante 5 minutos. Después de 10 minutos, La LCMS indicó adición completa de litio. Se añadió rápidamente una solución de 2-cloropirimidina (1.07 g, 9.3 mmol) en THF (20 mL) desde un embudo de adición durante un minuto. Se agitó la reacción a -78°C por 1 hora y la LCMS indicó reacción completa. Se detuvo lentamente la reacción con solución 1:1 de agua-THF (50 mL) desde un embudo de adición, manteniendo la temperatura entre -40°C y -35°C. Después de 15 minutos de agitación, se añadió lentamente una solución de DDQ (2.31 g, 10.2 mmol) en THF (100 mL), y se agitó la mezcla por 15 minutos bajo enfriamiento con agua helada. Se añadió entonces solución acuosa de NaOH 2.0 N (50 mL) seguida por solución agua-THF 1:1 (50 mL). Se dividió la mezcla resultante con EtOAc y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua (2 X), salmuera (2 X), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite marrón (5.2 g). Se purificó el material crudo mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-100 % de EtOAc en heptano) para suministrar 4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (2.55 g, pureza aproximada de 80% por LCMS): LCMS (m/z) 443.0 (MH⁺), t_R = 1.18 minutos.

Paso 5: Preparación de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il amino)propano-2-il carbamato

Se agitó una mezcla de 4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil)- etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (2.55 g, 5.75 mmol), (S)-tert-butil 1-aminopropano-2-il carbamato (1.95 g, 11.2 mmol) y diisopropil etilamina (3.3 mL, 18.6 mmol) en ACN seco (10 mL), a 80°C por 18 horas, y después a temperatura ambiente por 2 días. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua (2 X), salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite amarillo (4.68 g). El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-60% EtOAc en heptano) para suministrar (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H- imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (2.46 g, 5.5 mmol) como una espuma blanca: LCMS (m/z) 581.1 (MH⁺), t_R = 1.00 minutos.

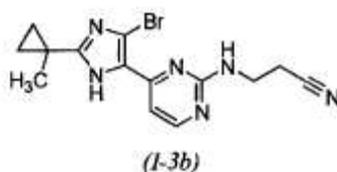
Paso 6. Preparación de (S)-N1-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche en la mezcla de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-(1- metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol- 5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (2.46 g, 4.23 mmol) en HCl concentrado (1.3 mL) y MeOH (20 mL). La LCMS indicó una conversión de sólo 30% conversion; se calentó entonces la reacción a 60°C por 4 horas y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS indicó conversión completa y se concentró la mezcla de reacción hasta un sólido amarillo para proveer la (S)-N1-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol- 5-il) pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina (2.02 g) cruda como la sal de HCl la cual es usada en el siguiente paso sin purificación: LCMS (m/z) 351.1 (MH⁺), t_R = 0.45 minutos.

Paso 7. Preparación de (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2- (1-metilciclopropil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1-3a):

Se enfrió una solución de (S)-N1-(4-(4-bromo-2- (1-metilciclopropil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina (2.02 g, 5.8 mmol) en THF-agua (1:1, 60 mL) a 0°C y entonces se añadió NaHCO₃ sólido (2.5 g, 30 mmol) con concomitante burbujeo. Después de 5 minutos se añadió gota a gota a la mezcla una solución de THF de metil cloroformiato (0.35 mL, 0.44 g, 4.60 mmol, solución 1.0 M recientemente preparada). Después de 20 minutos, la LCMS indicó una conversión de sólo aproximadamente 70%. Se añadió solución adicional de metilcloroformiato (0.3 M en THF, 5 mL, 1.5 mmol) durante 5 minutos. Se mantuvo la reacción durante la noche, permitiendo que el baño de hielo llegar a temperatura ambiente. La LCMS indicó la conversión aproximada de 90% y se añadió solución adicional de metilcloroformiato (0.3 M en THF, 5 mL, 1.5 mmol) a 0°C durante 5 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hora, la LCMS indicó reacción completa. Se realizó extracción a la mezcla de reacción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se seco (Na₂SO₄), y se concentró para dar (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol- 5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato como un sólido amarillo (1.65 g): LCMS (m/z) 409.1 (MH⁺), t_R = 0.62 minutos.

50 Preparación de producto intermedio 3-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (1-3b):

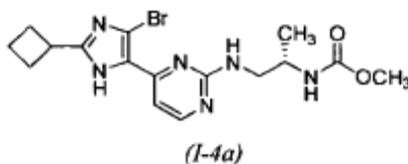


Paso 1. Preparación de 3-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo:

Se añadió Na_2CO_3 sólido (1.11 g, 10.5 mmol) a una solución de 4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2- cloropirimidina (1-3a, paso 4, 2.33 g, 5.2 mmol), DIEA (1.8 mL, 10.5 mmol), y 3-aminopropionitrilo (1.2 mL, 15.7 mmol) en NMP (3 mL) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 90°C . Después de 5 horas, la LCMS indicó reacción completa y se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (75 mL), se lavó la fase orgánica con agua (100 mL), se diluyó con solución acuosa de NaHCO_3 (100 mL), salmuera (150 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-50% EtOAc en heptano) proveyó 3-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (2.47 g, 5.2 mmol, rendimiento de 99 %) como un sólido blancuzco espumoso: LCMS (m/z) 477.1 (MH^+), $t_R = 0.98$ minutos.

Paso 2. Preparación de 3-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (I-3b):

A un matraz de fondo redondo de 200 mL que contenía 3-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (2.46 g, 5.2 mmol) se añadieron 2-propanol (10 mL) y PPTS (1.94 g, 7.7 mmol). Se calentó la reacción a 90°C en un baño de aceite por 3 horas, la LCMS indicó conversión de 90%. Piridina adicional (100 μL) y se mantuvo la reacción a 90°C por otras 5 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y hasta una goma amarilla. Se añadió agua (100 mL), se ajustó a pH 7 con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se realizó extracción con EtOAc (2 X 100 mL). Se combinó el EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado (1 x 100 mL), salmuera (1 X 100 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para obtener sólidos amarillos pegajosos. Se trituró el residuo en EtOAc- Et_2O (1 mL, 10 mL) para suministrar 3-(4-(4-bromo-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (1.50 g, 4.10 mmol, pureza de 95 % por LCMS) como sólidos blancuzcos: LCMS (m/z) 347.0 (MH^+), $t_R = 0.59$ minutos; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, J= 6.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, J= 6.3 Hz, 1 H), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.75 (t, J= 6.5 Hz, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 1.22 (m, 2 H), 0.84 (m, 2 H).

Preparación de producto intermedio (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-4a):Paso 1. Preparación de 2-ciclobutil-1H-imidazol

Se añadió clorocromato de piridinio (PCC, 28.3 g, 131.0 mmol) a ciclobutanometanol (10.3 mL, 109.0 mmol) en THF (90 mL). Se agitó la mezcla de reacción negra y espesa a temperatura ambiente por 2 horas. Se filtró la reacción a través de Celite, y se lavó la paleta de filtro con THF (15 mL). Se añadieron al filtrado secuencialmente MeOH, glioxal e hidróxido de amonio, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción hasta que el remanente era la capa de agua que contenía sólidos. Se filtraron los sólidos y se lavaron con agua (10 mL). Los sólidos amarillos marrón fueron secados en el aire y después secados bajo alto vacío para dar el producto como un sólido marrón pálido (7.15 g). Se realizó extracción al filtrado acuoso con EtOAc (3 X 500 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un producto adicional como un sólido marrón (2.85 g) que fue empleado sin purificación adicional: LCMS (m/z) 123.0 (MH^+), $t_R = 0.28$ minutos.

Paso 2. Preparación de 4,5-dibromo-2-ciclobutil-1H-imidazol

A una mezcla de 2-ciclobutil-1H-imidazol (10.0 g, 82.0 mmol) y K_2CO_3 (28.32 g, 205.0 mmol) en THF (150 mL) a temperatura ambiente se añadió NBS (29.14 g, 164 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se tornó caliente de modo que se empleó un baño de hielo seco/acetona para enfriar la reacción durante la adición. Se dejó que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó por 3.5 horas. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó secuencialmente con solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 50% (2 X), agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta un sólido marrón oscuro. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc en heptanos) dio 4,5-dibromo-2-ciclobutil-1H-imidazol como un sólido blanco (1.76 g, pureza aproximada 40): LCMS (m/z) 278.8 (MH^+), $t_R = 0.56$ minutos.

Paso 3. Preparación de 4,5-dibromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol:

Se purgó con nitrógeno un matraz de fondo redondo de 250 mL y se cargó con NaH (95%, 0.2 g, 8.3 mmol). Se añadió THF (10 mL), y se enfrió la mezcla a 0°C. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota una solución de 4,5-dibromo-2-ciclobutil-1H-imidazol (1.76 g, 6.29 mmol, pureza aproximada de 40%) en THF (20 mL) desde un embudo de adición durante 5 minutos. Se agitó la reacción a 0°C por 35 minutos y se añadió entonces SEMCI (1.8 mL, 10.2 mmol) gota a gota durante 2 minutos. Después de 5 minutos, se removió el baño de hielo, y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 4 horas. La LCMS indicó reacción completa. La reacción fue entonces detenida cuidadosamente con agua (1.5 mL). Se añadió heptano (250 mL) y se lavó la capa orgánica con agua (200 mL). Se realizó extracción a la capa acuosa con heptano (100 mL), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar 2.14 g de material crudo. El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂; EtOAc en heptano) para proveer 4,5-dibromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (0.43 g) como un aceite amarillo: LCMS (m/z) 408.9 (MH⁺), t_R = 1.25 minutos.

Paso 4. Preparación de 4-(4-bromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina

A una solución de 4,5-dibromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (0.43 g, 1.0 mmol) en THF (5 mL) a -78°C se añadió bajo nitrógeno n-BuLi (2.0 M en pentano, 0.68 mL, 1.36 mmol), gota a gota durante 5 minutos. Después de 40 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-cloropirimidina (0.17 g, 1.47 mmol) en THF (5 mL) durante un minuto. Se agitó la reacción a -78°C por 1 hora y la LCMS indicó reacción completa. La reacción fue detenida lentamente con solución agua-THF 1:1 (50 mL) desde un embudo de adición, manteniendo la temperatura entre -40°C y -35°C. Después de 15 minutos de agitación, se añadió lentamente una solución de DDQ (0.36 g, 1.61 mmol) en THF (20 mL), y se agitó la mezcla por 15 minutos enfriando con agua helada. Se añadió entonces solución acuosa de NaOH 2.0 N (12 mL) seguida por solución agua-THF 1:1 (12 mL). Se dividió la mezcla resultante con EtOAc y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua (2 X), salmuera (2 X), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite marrón (0.45 g) como 4-(4-bromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina, la cual fue empleada adelante sin purificación adicional: LCMS (m/z) 443.1 (MH⁺), t_R = 1.27 minutos.

Paso 5. Preparación de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato

Se agitó una mezcla de 4-(4-bromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (0.45 g, 1.01 mmol), (S)-tert-butil 1-aminopropano-2-il carbamato (0.41 g, 2.35 mmol) y diisopropil etilamina (0.55 mL, 3.15 mmol) en ACN seco (5 mL), a 80°C por 36 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 X), salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar un aceite amarillo (4.68 g). El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-60% EtOAc en heptano) para suministrar (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (0.27 g, 5.5 mmol) como una espuma blanca: LCMS (m/z) 581.2 (MH⁺), t_R = 1.10 minutos.

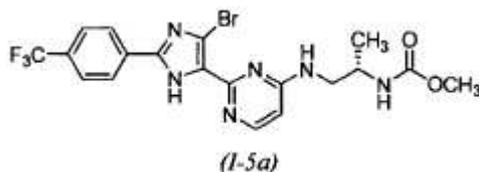
Paso 6. Preparación de (S)-N1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina

Se calentó una mezcla de ((S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (0.27 g, 0.47 mmol) en HCl concentrado (0.14 mL) y MeOH (4 mL) a 80°C por 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un sólido amarillo para proveer la (S)-N1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina (0.25 g) cruda como la sal de HCl la cual es empleada en el siguiente paso, sin purificación: LCMS (m/z) 351.0 (MH⁺), t_R = 0.45 minutos.

Paso 7. Preparación de (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-4a):

Se enfrió una solución de (S)-N1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina (0.25 g, 0.72 mmol) en THF-agua (1:1, 8 mL), a 0°C y después se añadió NaHCO₃ sólido (0.10 g, 1.2 mmol) con concomitante burbujeo. Después de 5 minutos, se añadió gota a gota a la mezcla una solución en THF de metil cloroformiato (0.1 M en THF, 4.3 mL, 0.43 mmol) y se mantuvo la reacción durante la noche permitiendo que el baño del enfriamiento llegara a temperatura ambiente. La LCMS indicó reacción incompleta y se añadió solución de metil cloroformiato y NaHCO₃. Después de que por LCMS se estimó que la reacción estaba completa, se realizó extracción a la mezcla de reacción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato como un sólido amarillo (0.19 g): LCMS (m/z) 409.0 (MH⁺), t_R = 0.63 minutos.

Preparación de producto intermedio (S)-metil 1-(2-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-5-il)pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato (I-5a):



Paso 1. Preparación de 2,4,5-tribromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 mL seco con 2,4,5-tribromoimidazol (20.0 g, 65.6 mmol) y DMF anhidro (100 mL), se enfrió la solución resultante a 0°C. A esta solución fría se añadió NaH (60% en aceite mineral, 2.80 g, 70.0 mmol) en porciones, con generación de gas bajo control y manteniendo una temperatura interna por debajo de 10°C. Después de la adición, se removió el baño frío y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente por 30 minutos. Se enfrió nuevamente la mezcla de reacción a 0°C, y se añadió SEMCl (12.2 mL, 69.5 mmol) a la reacción mediante una bomba de jeringa durante 30 minutos. Se agitó la reacción a 0°C por 30 minutos adicionales y a temperatura ambiente por otros 30 minutos. Mediante LCMS se estimó que la reacción estaba completa y se repartió la mezcla y entre EtOAc (150 mL) y agua (300mL), y se separaron las capas. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con solución NaCl acuoso diluido (5% p/p) dos veces, después salmuera (100 mL), se secó (Na₂SO₄), se concentró y se obtuvo un sólido amarillo pálido. Se cristalizó nuevamente el material crudo a partir de éter de petróleo caliente (30 mL) y se cosecharon los sólidos a partir del licor madre a 0°C. Se lavó el producto con éter de petróleo frío (30 mL) y se secó bajo vacío para proveer 2,4,5-tribromo-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol (26.3 g, rendimiento de 92%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 2 H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), -0.01 (s, 9 H).

Paso 2. Preparación de 4,5-dibromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol:

En un matraz de fondo redondo de 200 mL se colocaron 2,4,5-tribromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (10.2 g, 23.45 mmol), ácido 4-(trifluorometil)-fenilborónico (5.43 g, 28.6 mmol), y solución acuosa de Na₂CO₃ 2.0 M (20 mL, 40 mmol) en DME (70 mL) para dar una solución incolora. Se hizo burbujear argón en la solución (3 X), se añadió Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0.646 mmol), y se hizo burbujear nuevamente argón en la mezcla (3 X). Se calentó el reactor a y se mantuvo a 95 °C por 16 horas. El análisis de LCMS de una alícuota indicó una conversión de 70%. Se agregó ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico (2 g, 10.5 mmol) adicional y se hizo burbujear en la mezcla Ar (3 X). Se agitó la reacción bajo Ar a 95 °C por otras 24 horas. El análisis de LCMS indicó conversión casi completa. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se dividió la mezcla de reacción por reposo. Se separaron las capas y se hizo extracción en la fase acuosa con EtOAc (2 X 20 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. Al residuo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-50% EtOAc en hexanos) para suministrar 9.87 g de 4,5- dibromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-((2- (trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol: LCMS (m/z) 498.9 (MH⁺), t_R = 1.33 minutos; RMN δ 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.72 (d, J= 9.0 Hz, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.03 (s, 9 H).

Paso 3. Preparación de 4-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina:

Se enfrió una solución de 4,5-dibromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol (1.0 g, 2.0 mmol) en THF seco (10 mL), a -78°C bajo argón. Se añadió gota a gota n-buLi (1.0 mL, 2.5 M en hexano, 2.5 mmol), después se mantuvo la reacción por debajo de -70°C por 45 minutos adicionales. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloropirimidina (0.29 g, 2.5 mmol) en THF seco (2 mL), a -78°C. Después de la adición, se permitió que la reacción se calentara a -40°C durante 25 minutos y se mantuvo a -40°C por 20 minutos. Se calentó entonces la reacción a -5°C en un baño de salmuera-hielo, se detuvo con agua (30 mL), y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y fue repartida entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. Se purificó adicionalmente el residuo resultante mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 0-20% EtOAc en hexanos) para proveer 1.1 g (2.05 mmol, 82%) de 6-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloro-1,6-dihidropirimidina. Se trató una solución de 6-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloro-1,6-dihidropirimidina (410 mg, 0.8 mmol) en EtOAc (20 mL) con MnO₂ (920 mg, 10.6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a y se mantuvo a reflujo por 18 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y Se filtró luego a través de Celite. La torta de filtro fue lavada con EtOAc (2 X 20 mL) y se concentraron los filtrados combinados para dar 400 mg (0.75 mmol, 98 %) de 4-(4-bromo- 2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 3.49 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 0.83 (t, J= 7.5 Hz, 2 H), 0.01(s, 9 H).

Paso 3. Preparación de (S)-tert-butil 1-(2-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H imidazol-5-il) pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato:

Se trató una solución de 4-(4-bromo-2-(4-trifluorometil) fenil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (4.1 g, 7.7 mmol) en NMP seco (10 mL) con (S)-tert-butil-1-aminopropano-2-il carbamato (1.9 g, 11.0 mmol), seguido de Na₂CO₃ (0.82 g, 7.7 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80°C por 4 horas después de lo cual mediante LCMS se estimó que la reacción estaba completa, y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se

añadió agua y se hizo compactar la suspensión resultante sometiendo a centrifugación. Se dejó decantar el filtrado, se lavaron con agua los sólidos remanentes, y se secó bajo vacío para suministrar 4.6 g (6.9 mmol, 90%) como (S)-tert-butil 1-(2-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato, el cual fue utilizado adelante sin purificación adicional: LCMS (m/z) 671.1 (MH⁺), t_R = 1.21 minutos.

10 Paso 4. Preparación de (S)-N1-(4-(4-bromo-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina:

Se calentó la mezcla de (S)-tert-butil 1-(2-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato (0.14 g, 0.21 mmol) en HCl concentrado (0.24 mL) y MeOH (5 mL), a 80°C por 3 horas, después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción hasta un sólido amarillo para proveer (S)-N1-(2-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-4-il) propano-1,2-diamina cruda (0.12 g) como la sal de HCl, la cual es usada en el siguiente paso sin purificación: LCMS (m/z) 441.0 (MH⁺), t_R = 0.68 minutos.

15

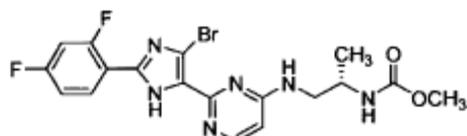
Paso 5. Preparación de (S)-metil 1-(2-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato(1-5a):

Se enfrió a 0°C una solución de (S)-N1-(4-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il) propano-1,2-diamina (0.12 g, 0.27 mmol) en THF (6 mL) y agua (4 mL) y entonces se añadió NaHCO₃ (0.12 g, 1.4 mmol). Después de 5 minutos, se agregó a la mezcla de reacción una solución de metil cloroformiato (0.12 M en THF, 2 mL, 2.4 mmol) gota a gota. Durante 2 horas, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se realizó extracción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar (S)-metil 1-(2-(4-bromo-2-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato como un sólido amarillo (0.10 g): LCMS (m/z) 499.1 (MH⁺), t_R = 0.89 minutos.

20

25

Preparación de producto intermedio (S)-metil 1-(2-(4-bromo-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato (1-6a):

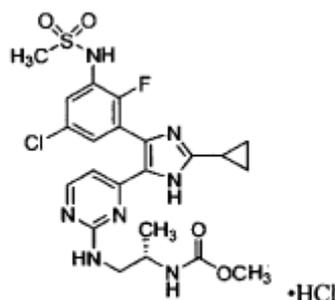


Se preparó (S)-metil 1-(2-(4-bromo-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-4-il amino) propano-2-il carbamato de una manera similar a la descrita arriba: LCMS (m/z) 467.1 (MH⁺), t_R = 0.65 minutos.

30

Ejemplo 1

Preparación de (S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de cloruro de hidrógeno (1A):



35

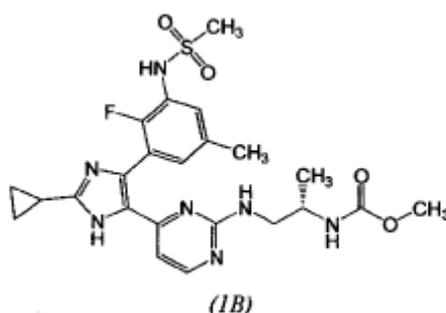
(1A)

5 A una solución de (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-1b, 0.59 g, 1.5 mmol) en DME (15 mL) se añadió una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-5, (~ 12 mL, solución 0.25 M en dioxano; 3.0 mmol) y solución acuosa de Na₂CO₃ (6 mL, 2.0 M, 12.0 mL). Se hizo burbujear nitrógeno en la mezcla resultante, y se añadió Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 0.075mmol). Se selló la mezcla de reacción y se sometió a radiación de microondas a 120°C por aproximadamente 20 minutos. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se dividió por reposo. Se separaron las capas y se concentró la porción orgánica, se disolvió en EtOAc (150 mL), se lavó con agua (50 mL), seguido por extracción con solución acuosa de HCl 0.01 M (2 X 100 mL) y solución acuosa de HCl 0.02 M (2 X 100 mL). Las porciones ácidas acuosas combinadas fueron neutralizadas con solución saturada acuosa de NaHCO₃, y se realizó extracción con EtOAc (2 X 225 mL). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar (S)-metil 1-(4-(4-(3-amino-5- cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (530 mg) el cual fue usado adelante sin purificación adicional. LCMS (m/z) 460.2 (MH⁺), t_R = 0.57 minutos.

15 A una solución enfriada de (S)-metil 1-(4-(4-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5- il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (530 mg, 1. 2 mmol) en piridina seca (1.2 mL) a 0-5°C, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (71 µL, 0.92 mmol). Después de 2.5 horas, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual se dividió la reacción entre EtOAc (100 mL) y agua (75 mL). Se separaron las capas y se realizó nuevamente extracción a la porción acuosa con EtOAc (20 mL). Las porciones orgánicas combinadas y fueron entonces sometidas a extracción con NaOH 0.05 M (2 X 75 mL) y los extractos combinados acuosos básicos fueron neutralizados con solución acuosa de HCl 0.1 M y es sometidos a extracción con EtOAc (2 X 125 mL). Se lavó la porción orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un residuo marrón que fue purificado mediante HPLC en fase inversa. Las fracciones combinadas de producto fueron concentradas al vacío. Se neutralizó la solución remanente acuosa ácida con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se realizó extracción con EtOAc (2 X 100 mL). La porción orgánica combinada fue entonces lavada con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. Se disolvió entonces el sólido resultante en una solución de ACN y agua y se trató con un equivalente de solución acuosa de HCl 1.0 N. La liofilización suministró (S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)-fenil)- 2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato como la sal de HCl (1A): LCMS (m/z): 538.1 (MH⁺), t_R = 0.63 minutos; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 5.1, 1 H), 7.51 (d, J = 2.4, 1 H), 6.81 (d, J = 5.9, 1 H), 4.06 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.2 - 3.28 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 2.60 (br. s., 1 H), 1.50 (br s, 2 H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

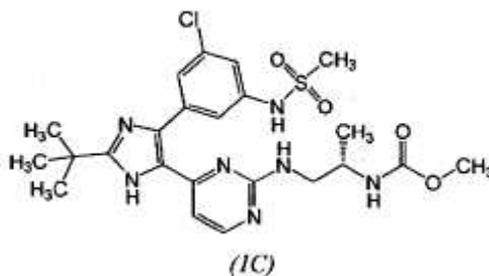
Los compuestos listados abajo fueron preparados empleando procedimientos análogos a aquellos descritos arriba, para la preparación del Ejemplo 1A empleando los materiales de partida apropiados y aislados bien sea como su base libre o en forma de sal (generalmente, la sal trifluoroacetato o cloruro de hidrógeno).

35 (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1B):



40 ¹H RMN (300 MHz, CD₃CO₂D) δ 1.01 - 1.51 (m, 7 H) 2.39 (s, 3 H) 2.52 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.17 (dd, J = 12.9, 9.4 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.80 (d, J= 9.7 Hz, 1 H) 3.98 - 4.22 (m, 1 H) 6.63 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 1 H) 7.53 (d, J = 6.2 Hz, 1 H) 8.17 (d, J = 6.5 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M⁺H) = 518.2, tiempo de retención (t_R) = 0.59 minutos.

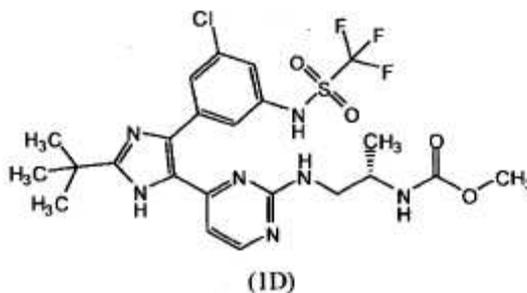
(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1C):



LCMS (m/z) (M^+H) = 536.2, tiempo de retención (t_R) = 0.50 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(trifluoroetilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1D):

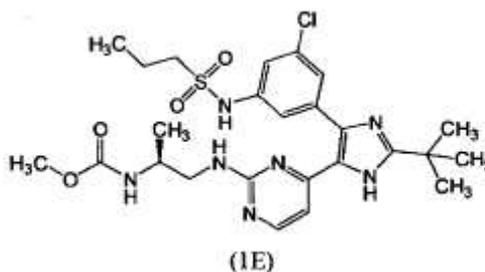
5



LCMS (m/z) (M^+H) = 590.3, tiempo de retención (t_R) = 0.87 minutos.

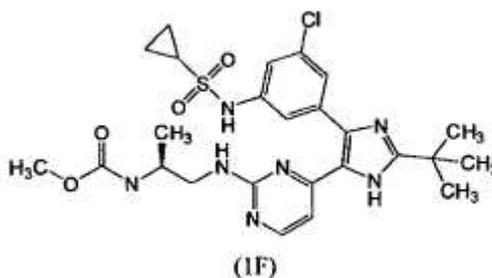
(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(propilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1E):

10



LCMS (m/z) (M^+H) = 564.1, tiempo de retención (t_R) = 0.72 minutos.

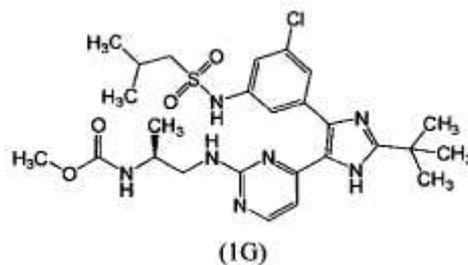
(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(ciclopropanosulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1F):



15

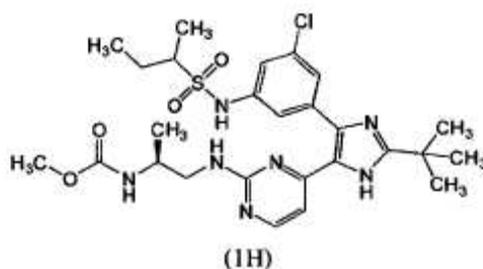
LCMS (m/z) (M^+H) = 562.1, tiempo de retención (t_R) = 0.69 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(2-metilpropilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1G):



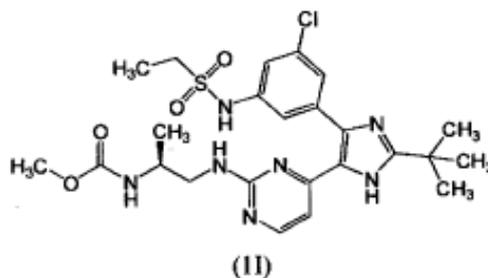
5 LCMS (m/z) (M^+H) = 578.1, tiempo de retención (t_R) = 0.76 minutos.

Metil (2S)-1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(1-metilpropilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1H):



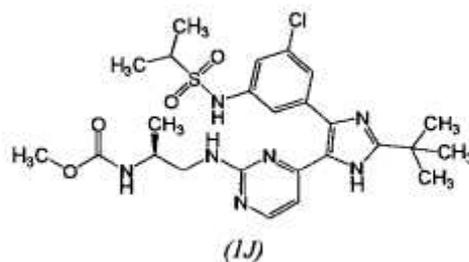
10 LCMS (m/z) (M^+H) = 578.2, tiempo de retención (t_R) = 0.75 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(etilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1I):



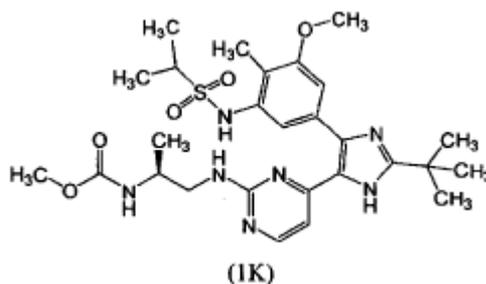
LCMS (m/z) (M^+H) = 550.1, tiempo de retención (t_R) = 0.67 minutos.

15 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(1-metiletilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1J):



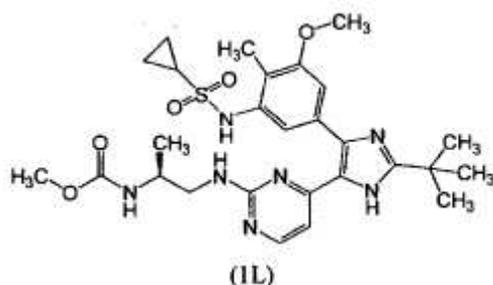
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0.97 - 1.19 (m, 3 H) 1.21 - 1.38 (m, 6 H) 1.47 (br s, 9 H) 2.92 - 3.21 (m, 2 H) 3.60 (br s, 3 H) 3.75 - 4.13 (m, 2 H) 6.39 - 6.77 (m, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.90 - 8.34 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 564.2, tiempo de retención (t_R) = 0.73 minutos.

- 5 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-metoxi-4-metil-5-(1-metiletilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1K):



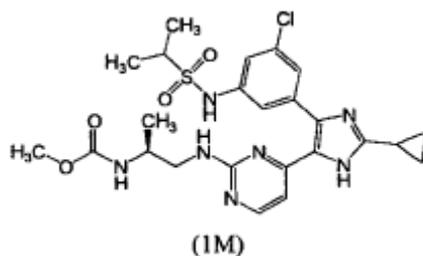
LCMS (m/z) (M^+H) = 574.2, tiempo de retención (t_R) = 0.68 minutos.

- 10 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-(ciclopropanosulfonamido)-5-metoxi-4-metilfenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1L):



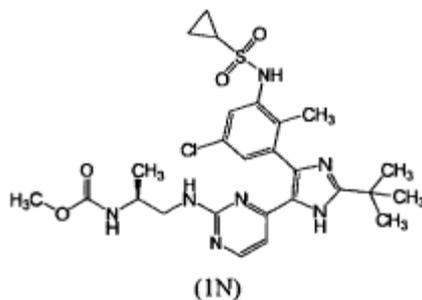
LCMS (m/z) (M^+H) = 572.2, tiempo de retención (t_R) = 0.66 minutos.

- (S)-metil 1-(4-(4-(3-cloro-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1M):



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1.03 - 1.59 (m, 13 H) 2.37 - 2.70 (m, 1 H) 3.30 (m, 6 H) 3.83 - 4.04 (m, 1 H) 6.31 - 6.85 (m, 1 H) 7.21 - 7.50 (m, 3 H) 8.00 - 8.37 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 548.3, tiempo de retención (t_R) = 0.66 minutos.

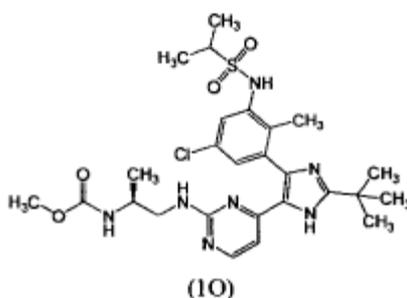
(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilfenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1N):



5

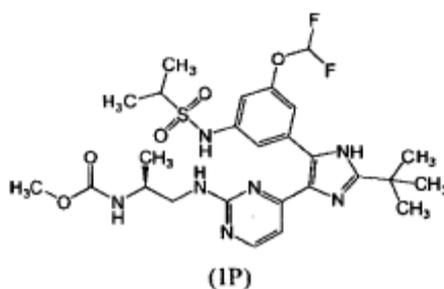
LCMS (m/z) (M^+H) = 576.1, tiempo de retención (t_R) = 0.68 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-2-metil-3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1O):



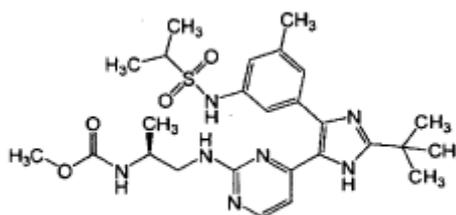
10 LCMS (m/z) (M^+H) = 578.2, tiempo de retención (t_R) = 0.7 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-5-(3-(difluorometoxi)-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1P):



LCMS (m/z) (M^+H) = 596.2, tiempo de retención (t_R) = 0.71 minutos.

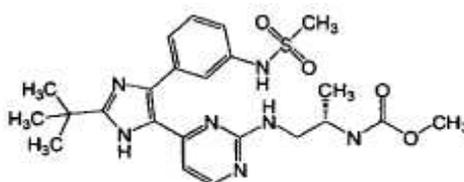
15 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-metil-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1Q):



(IQ)

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1.02 - 1.23 (m, 3 H) 1.25 - 1.40 (m, 6 H) 1.59 (s, 9 H) 2.33 - 2.47 (m, 3 H) 3.18 - 3.38 (m, 2 H) 3.56 - 3.72 (m, 4 H) 3.78 - 4.03 (m, 1 H) 6.61 - 6.84 (m, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.99 - 8.33 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 544.4, tiempo de retención (t_R) = 0.65 minutos.

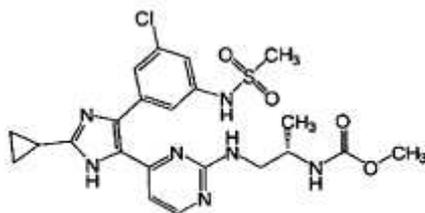
- 5 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1R):



(1R)

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1.11 (br s, 3 H) 1.49 - 1.69 (s, 9 H) 3.02 (s, 3 H) 3.35 - 3.54 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.88 (m, 1 H) 6.73 (br s, 1 H) 7.32 - 7.44 (m, 3 H) 7.49 (m, 1 H) 7.55 (m, 1 H) 8.17 (br s, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 502.2, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

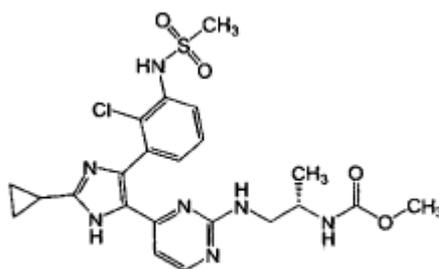
- (S)-metil 1-(4-(4-(3-cloro-5-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano- 2-il carbamato (1S):



(1S)

LCMS (m/z) (M^+H) = 520, tiempo de retención (t_R) = 0.59 minutos.

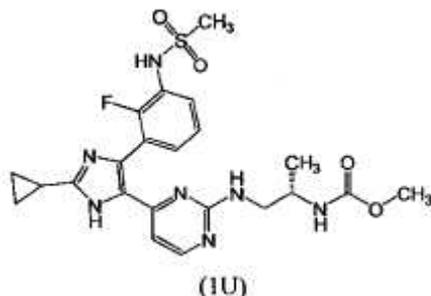
- 15 (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1T):



(1T)

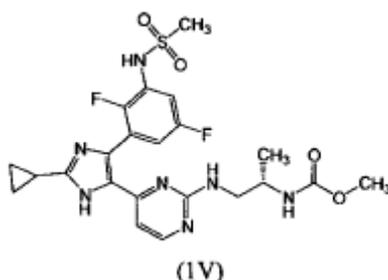
^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H) 1.35 (aprox. d, $J = 7.8$ Hz, 2 H) 1.52 (br s, 2 H) 2.62 (br s, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.18 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.79 (m, 1 H) 4.09 (br s, 1 H) 6.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 520.2, tiempo de retención (t_R) = 0.53 minutos.

- 5 (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1U):



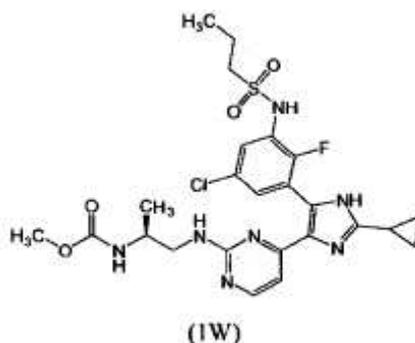
- 10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H) 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H) 1.54 (br s, 2 H) 2.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.20 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.81 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H) 4.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H) 7.39 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.78 (m, 1 H) 8.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 504, Tiempo de retención (t_R) = 0.52 minutos.

Metil (2S)-1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-difluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1V):



- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.11 - 1.36 (m, 7 H) 2.39 - 2.54 (m, 1 H) 3.07 - 3.29 (m, 4 H) 3.60 - 3.85 (m, 4 H) 4.06 (m, 1 H) 6.3 (d, $J = 6.26$ Hz, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.51 (m, 1 H) 8.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 522.1, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

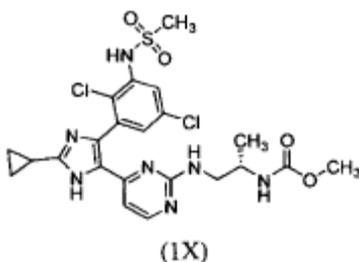
(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1W):



20

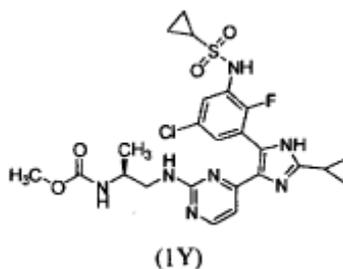
LCMS (m/z) (M^+H) = 566.2, tiempo de retención (t_R) = 0.7 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-dicloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano- 2-il carbamato (1X):



5 ^1H RMN 300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ δ 1.20 (aprox. d, $J = 6.7$ Hz, 5 H) 1.31 (br s, 2 H) 2.42-2.53 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.15-3.24 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H) 3.74-3.77 (m, 1 H) 4.08 (br s, 1 H) 6.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H) 7.47 (aprox. d, $J = 1.6$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 554.1, Tiempo de retención (t_R) = 0.62 minutos.

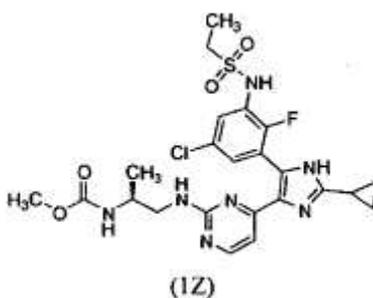
(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano -2-il carbamato (1Y):



10

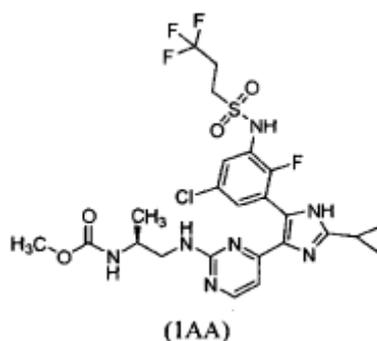
LCMS (m/z) (M^+H) = 564.1, tiempo de retención (t_R) = 0.68 minutos.

(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano- 2-il carbamato (1Z):



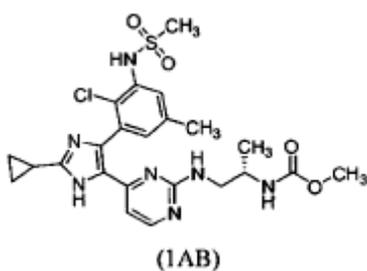
15 LCMS (m/z) (M^+H) = 552.1, tiempo de retención (t_R) = 0.66 minutos.

(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato (1AA):



LCMS (m/z) (M^+H) = 620.1, tiempo de retención (t_R) = 0.76 minutos.

(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AB):

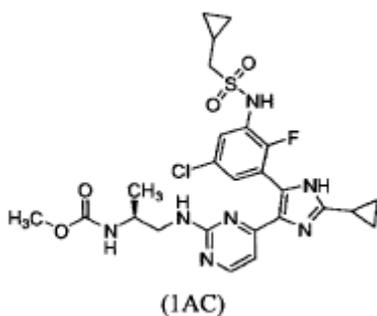


5

1H RMN (400 MHz, CD_3CO_2D) δ 1.13 - 1.47 (m, 7 H) 2.41 (s, 3 H) 2.46 - 2.55 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.17 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1 H) 3.63 - 3.85 (m, 4 H) 4.02 - 4.18 (m, 1 H) 6.41 (d, J = 6.3 Hz, 1 H) 7.30 (br s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 534.4, tiempo de retención (t_R) = 0.55 minutos.

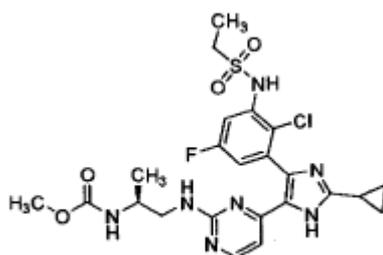
10

(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato (1AC):



LCMS (m/z) (M^+H) = 578.2, tiempo de retención (t_R) = 0.66 minutos.

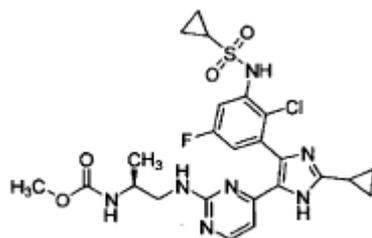
(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(etilsulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AD):



(1AD)

^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 7 H) 1.33 - 1.40 (m, 3 H) 2.41 - 2.55 (m, 1 H) 3.13 - 3.33 (m, 3 H) 3.71 (s, 4 H) 4.03 - 4.17 (m, 1 H) 6.35 - 6.45 (m, 1 H) 7.16 - 7.26 (m, 1 H) 7.61 - 7.71 (m, 1 H) 8.12 - 8.24 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+) = 552.1, tiempo de retención (t_R) = 0.59 minutos.

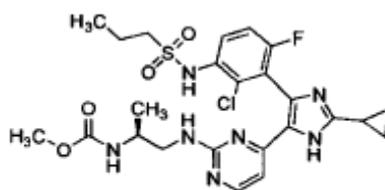
- 5 (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AE):



(1AE)

- 10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 0.99 - 1.06 (m, 2 H) 1.10 - 1.17 (m, 2 H) 1.17 - 1.26 (m, 4 H) 1.27 - 1.38 (m, 3 H) 2.42 - 2.54 (m, 1 H) 2.64 - 2.75 (m, 1 H) 3.12 - 3.25 (m, 1 H) 3.72 (s, 4 H) 4.03 - 4.17 (m, 1 H) 6.33 - 6.44 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H) 7.59 - 7.69 (m, 1 H) 8.13 - 8.20 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+) = 564.2, tiempo de retención (t_R) = 0.61 minutos.

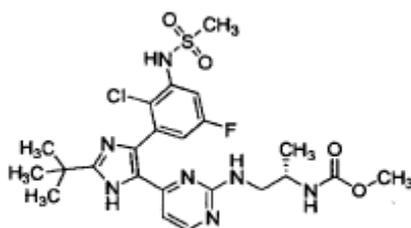
Metil (2S)-1-(4-(4-(2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AF):



(1AF)

- 15 LCMS (m/z) (M^+) = 566.2, Tiempo de retención (t_R) = 0.618 minutos.

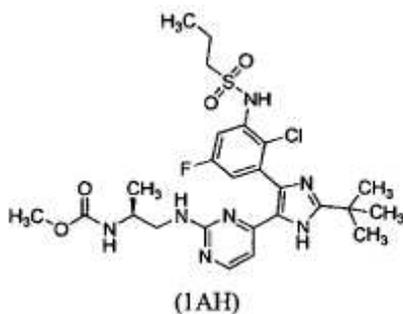
(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AG):



(1AG)

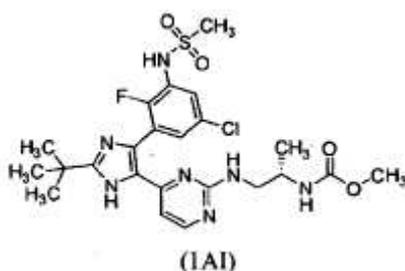
LCMS (m/z) (M^+ H) = 554.1, tiempo de retención (t_R) = 0.63 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-cloro-5-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AH):



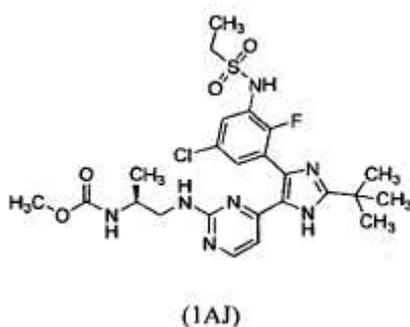
5 LCMS (m/z) (M^+ H) = 582.2, tiempo de retención (t_R) = 0.70 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AI):



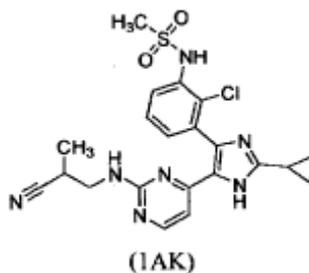
LCMS (m/z) (M^+ H) = 554.2, tiempo de retención (t_R) = 0.67 minutos.

10 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AJ):



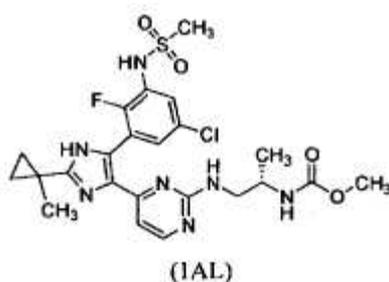
LCMS (m/z) (M^+ H) = 568.2, tiempo de retención (t_R) = 0.70 minutos.

N-(2-cloro-3-(5-(2-(2-cianopropilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)fenil)metanosulfonamida (1AK):



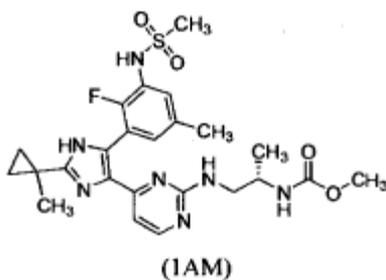
LCMS (m/z) (M^+ H) = 472.1, tiempo de retención (t_R) = 0.51 minutos.

5 (S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AL):



LCMS (m/z) (M^+ H) = 552.2, tiempo de retención (t_R) = 0.65 minutos.

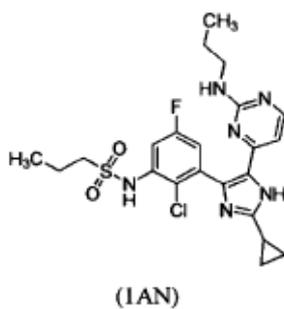
(S)-metil 1-(4-(5-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AM):



10

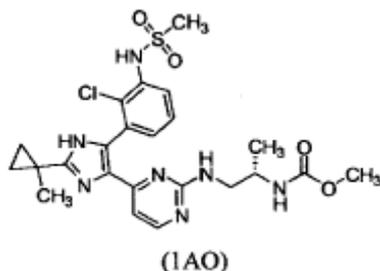
LCMS (m/z) (M^+ H) = 532.2, tiempo de retención (t_R) = 0.60 minutos.

N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(propilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (1AN):



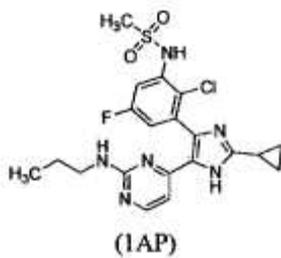
LCMS (m/z) (M^+H) = 493.0, tiempo de retención (t_R) = 0.70 minutos.

(S)-metil 1-(4-(5-(2-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1AO):



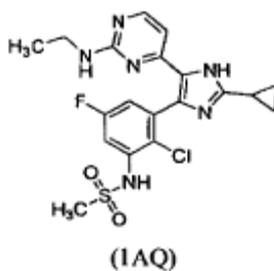
5 LCMS (m/z) (M^+H) = 534.2, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(propilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida (1AP):



LCMS (m/z) (M^+H) = 465.0, tiempo de retención (t_R) = 0.59 minutos.

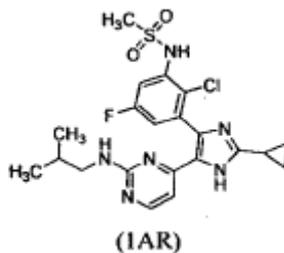
N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(etilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida (1AQ):



10

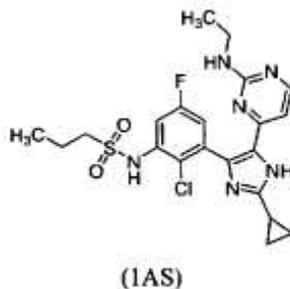
LCMS (m/z) (M^+H) = 451.0, tiempo de retención (t_R) = 0.53 minutos.

N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(isobutilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida (1AR):



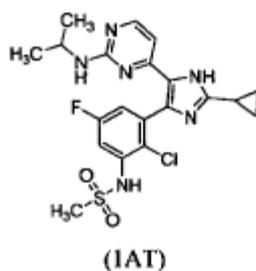
LCMS (m/z) (M^+H) = 479.1, tiempo de retención (t_R) = 0.63 minutos.

N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(etilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (1AS):



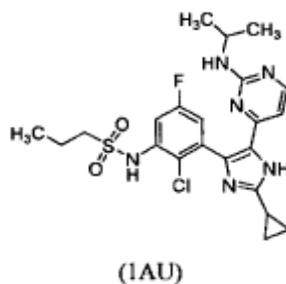
LCMS (m/z) (M^+H) = 479.1, tiempo de retención (t_R) = 0.63 minutos.

5 N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(isopropilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida (1AT):



LCMS (m/z) (M^+H) = 465.1, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

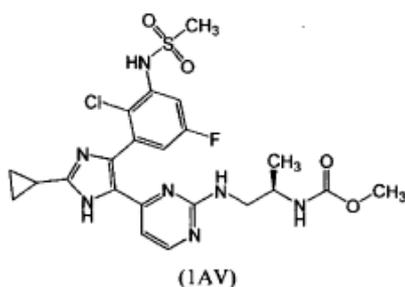
N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(isopropilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (1AU):



10

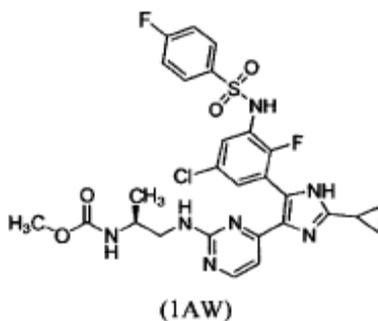
LCMS (m/z) (M^+H) = 493.1, tiempo de retención (t_R) = 0.67 minutos.

(R)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)propano-2-il carbamato (1AV):



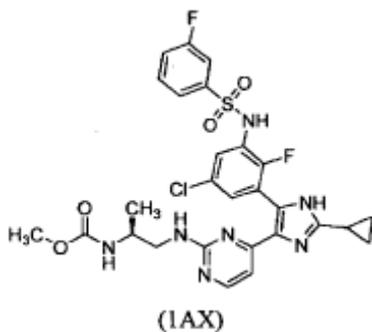
^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 5 H) 1.25 - 1.40 (m, 2 H) 2.30 - 2.57 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.18 - 3.36 (m, 1 H) 3.71 (s, 4 H) 3.93 - 4.21 (m, 1 H) 6.31 - 6.61 (m, 1 H) 7.21 (dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.68 (m, 1 H) 8.03 - 8.23 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 538.1, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

5 (S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-ilamino) propano-2-il carbamato (1AW):



LCMS (m/z) (M^+H) = 618.2, tiempo de retención (t_R) = 0.76 minutos.

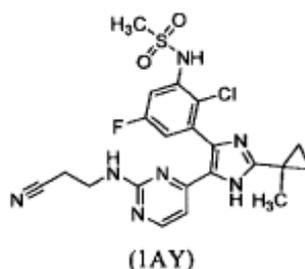
(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-ilamino) propano-2-il carbamato (1AX):



10

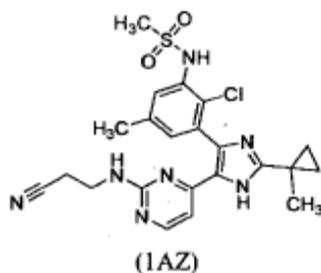
LCMS (m/z) (M^+H) = 618.2, tiempo de retención (t_R) = 0.75 minutos.

N-(2-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino)pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) metanosulfonamida (1AY):



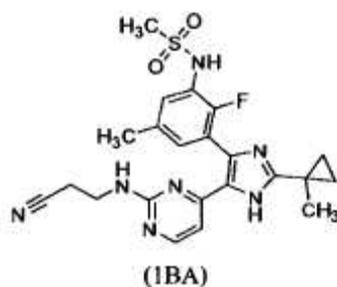
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.26 - 1.34 (m, 2 H) 1.60 (s, 3 H) 2.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.79 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H) 5.59 (br s, 1 H) 6.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 8.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H) 10.05 (br s, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 490.0, tiempo de retención (t_R) = 0.55 minutos.

Metilciclopropil-1H-imidazol-4-il)-5-metilfenil)metanosulfonamida (1AZ):



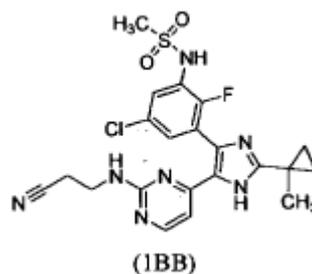
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85 - 0.94 (m, 2 H) 1.26 - 1.35 (m, 2 H) 1.60 (s, 3 H) 1.63 (br s, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.78 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H) 5.65 (br s, 1 H) 6.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 8.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H) 10.02 (br s, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 486.1, tiempo de retención (t_R) = 0.55 minutos.

N-(3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluoro-5-metilfenil) metanosulfonamida (1BA):



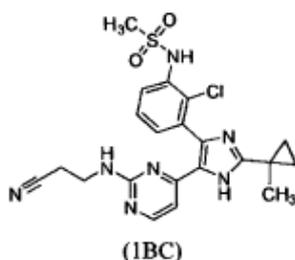
LCMS (m/z) (M^+H) = 470.1, tiempo de retención (t_R) = 0.55 minutos.

10 N-(5-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil) metanosulfonamida (1BB):



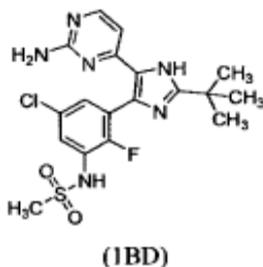
LCMS (m/z) (M^+H) = 490.2, tiempo de retención (t_R) = 0.62 minutos.

15 N-(2-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)fenil)metanosulfonamida (1BC):



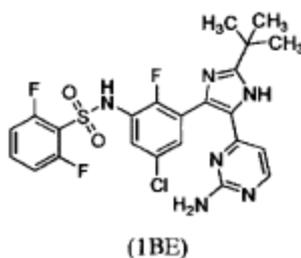
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 1.01 (m, 2 H) 1.28 - 1.39 (m, 2 H) 1.61 (s, 3 H) 2.11 - 2.44 (m, 1 H) 2.70 (br s, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.75 (br s, 2 H) 5.83 (br s, 1 H) 6.14 (br s, 1 H) 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H) 9.82 - 10.39 (br s, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 472.2, tiempo de retención (t_R) = 0.53 minutos.

5 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonamida (1BD):



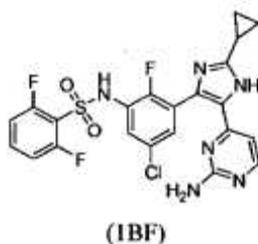
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9 H) 3.15 (s, 3 H) 6.66 - 6.81 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.60 - 7.69 (m, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 439.0, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

10 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (1BE):



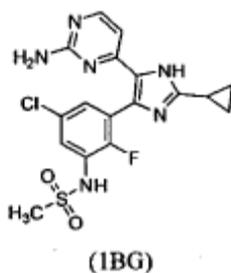
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9 H) 6.56 - 6.66 (m, 1 H) 7.06 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1 H) 7.50 - 7.62 (m, 1 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 7.90 - 7.96 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 537.1, tiempo de retención (t_R) = 0.70 minutos.

15 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (1BF):



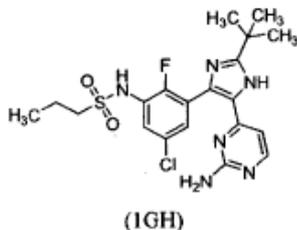
20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.05 - 1.20 (m, 4H), 2.16 - 2.28 (m, 1 H) 6.61 - 6.70 (m, 1 H) 6.91 - 7.04 (m, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 - 7.54 (m, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 8.08-8.20 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 521.1, tiempo de retención (t_R) = 0.65 minutos.

N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonamida (1BG):



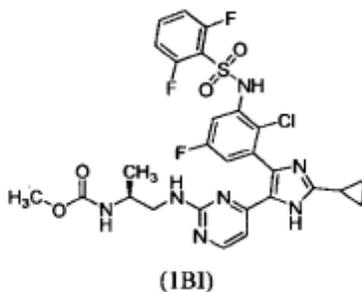
^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.20 - 1.38 (m, 4 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 6.90 - 6.99 (m, 1 H) 7.42 - 7.52 (m, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 1 H) 8.25 - 8.36 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 423.1, tiempo de retención (t_R) = 0.51 minutos.

- 5 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil) propano-1-sulonamida (1BH):



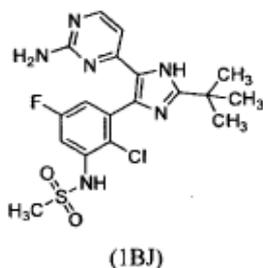
^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 0.96 - 1.08 (m, 3 H) 1.55 (s, 9 H) 1.78 - 1.92 (m, 2 H) 3.16 - 3.27 (m, 2 H) 6.99 - 7.07 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 1 H) 7.70 - 7.79 (m, 1 H) 8.30-8.40 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 467.1, tiempo de retención (t_R) = 0.65 minutos.

- 10 (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(2,6-difluorofenilsulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1BI):



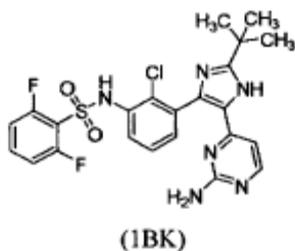
- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3 H) 1.22 - 1.28 (m, 2 H) 1.33 (br s, 2 H) 2.41 - 2.57 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.76 (m, 1 H) 3.99 - 4.18 (m, 1 H) 6.26 (d, J = 6.3 Hz, 1 H) 7.12 (m, 2 H) 7.22 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1 H) 7.56 - 7.76 (m, 2 H) 8.15 (d, J = 6.3 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 636.1, tiempo de retención (t_R) = 0.72 minutos.

- N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida (1BJ):



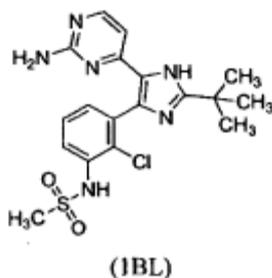
^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.56 (s, 9 H) 3.14 (s, 3 H) 6.75 - 6.85 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.57 - 7.68 (m, 1 H) 8.22 - 8.32 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 439.0, tiempo de retención (t_R) = 0.50 minutos.

N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (1BK):



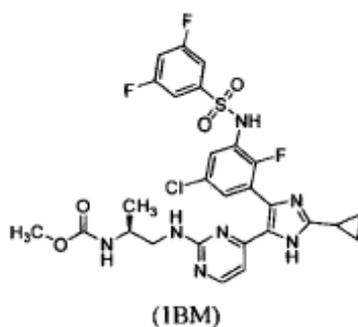
5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.54 (s, 9 H) 6.35 - 6.46 (m, 1 H) 7.03 - 7.14 (m, 2 H) 7.48 (s, 2 H) 7.56 - 7.69 (m, 1 H) 7.78 - 7.88 (m, 1 H) 8.11 - 8.22 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 519.0, tiempo de retención (t_R) = 0.59 minutos.

N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil)metanosulfonamida (1BL):



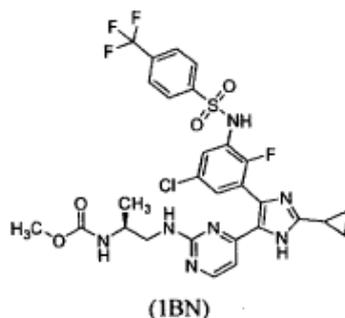
10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.57 (s, 9 H) 3.10 (s, 3 H) 6.58 - 6.69 (m, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 2 H) 7.76 - 7.89 (m, 1 H) 8.16 - 8.27 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 421.0, tiempo de retención (t_R) = 0.43 minutos.

(S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1BM):



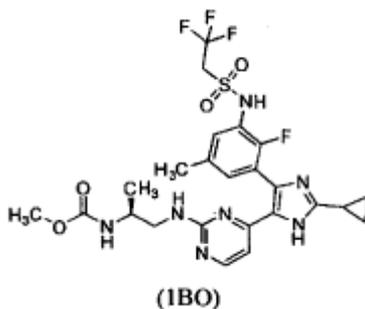
LCMS (m/z) (M^+H) = 636.2, tiempo de retención (t_R) = 0.81 minutos.

15 (S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1BN):



LCMS (m/z) (M^+ H) = 668.2, tiempo de retención (t_R) = 0.85 minutos.

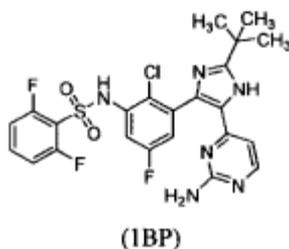
(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato (1BO):



5

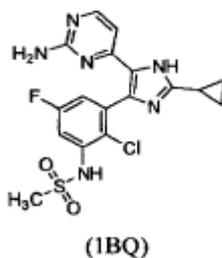
1H RMN (400 MHz, CD_3CO_2D) δ 0.99- 1.57 (m, 7 H) 2.26- 2.64 (m, 4 H) 3.03 - 3.29 (m, 1 H) 3.56- 3.90 (m, 4 H) 4.07 (br s, 1 H) 4.20 (m, 2 H) 6.61 (m, 1 H) 7.34 (d, J = 3.9 Hz, 1 H) 7.53 (d, J = 5.5 Hz, 1 H) 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+ H) = 586.2, tiempo de retención (t_R) = 0.67 minutos.

10 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (1BP):



1H RMN (400 MHz, CD_3CO_2D) δ 1.52 (s, 9 H) 6.52 - 6.59 (m, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 2 H) 8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+ H) = 537.0, tiempo de retención (t_R) = 0.65 minutos.

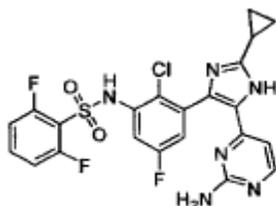
N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida (1BQ):



15

^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.22 - 1.41 (m, 4 H) 2.34 - 2.47 (m, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 6.64 - 6.74 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 7.57 - 7.70 (m, 1 H) 8.22 - 8.34 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 423.0, tiempo de retención (t_R) = 0.43 minutos.

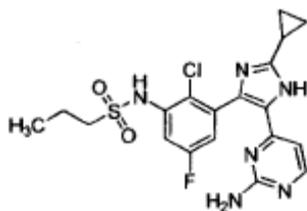
- 5 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (1BR):



(1BR)

^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.05 - 1.22 (m, 4 H) 2.16 - 2.30 (m, 1 H) 6.27 - 6.38 (m, 1 H) 6.92 - 7.03 (m, 2 H) 7.05 - 7.14 (m, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 2 H) 8.02 - 8.13 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 521.1, tiempo de retención (t_R) = 0.59 minutos.

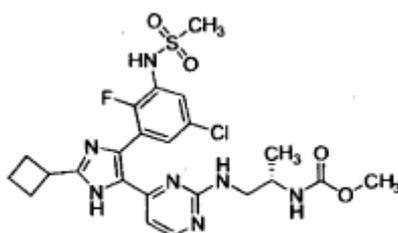
- 10 N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (1BS):



(1BS)

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.02 (s, 3 H) 1.21 - 1.40 (m, 4 H) 1.77 - 1.93 (m, 2 H) 2.32 - 2.48 (m, 1 H) 3.17 - 3.29 (m, 2 H) 6.62 - 6.71 (m, 1 H) 7.17 - 7.28 (m, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 1 H) 8.21 - 8.31 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 451.0, tiempo de retención (t_R) = 0.56 minutos.

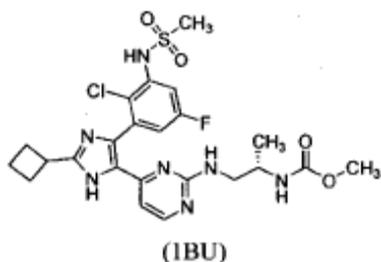
- 15 (S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1BT):



(1BT)

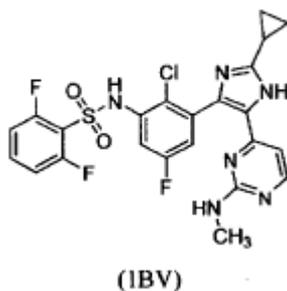
LCMS (m/z) (M^+H) = 552.3, tiempo de retención (t_R) = 0.66 minutos.

- 20 (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1BU):



LCMS (m/z) (M^+ H) = 552.2, tiempo de retención (t_R) = 0.63 minutos.

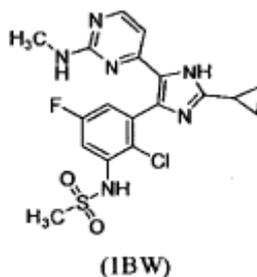
N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il),5-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (1BV):



5

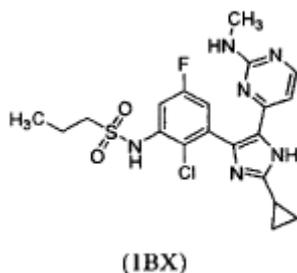
^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.07 - 1.09 (m, 4 H) 2.17 - 2.21 (m, 1 H) 2.49 (s, 3H) 6.64 (m, 1 H) 6.96 - 7.08 (m, 3 H) 7.47 - 7.55 (m, 2 H) 8.08 - 8.11 (d, 1 H). LCMS (m/z) (M^+ H) = 535.1, tiempo de retención (t_R) = 0.64 minutos.

N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida (1BW):



10 ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.31 (br. s., 4 H) 2.30 - 2.50 (m, 1 H) 2.80 (br s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 6.84 - 6.98 (m, 1 H) 7.20 - 7.35 (m, 1 H) 7.63 (m, 1 H) 8.32 (br s, 1 H). LCMS (m/z) (M^+ H) = 437.1, tiempo de retención (t_R) = 0.49 minutos.

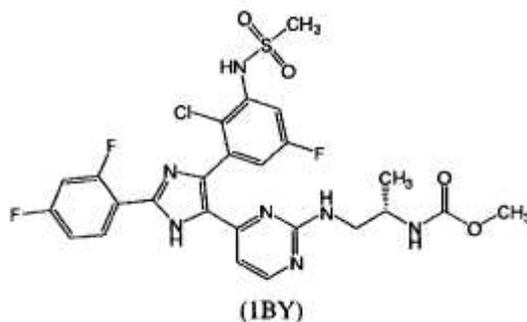
N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (1BX):



15

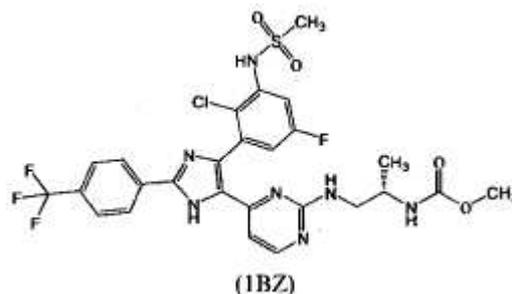
^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H) 1.20 (br s, 4 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 1 H) 2.75 (s, 3 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 6.72 - 6.86 (m, 1 H) 7.12 - 7.25 (m, 1 H) 7.54 - 7.67 (m, 1 H) 8.17 - 8.28 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 465.2, tiempo de retención (t_R) = 0.58 minutos.

5 (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1BY):



LCMS (m/z) (M^+H) = 610.0, tiempo de retención (t_R) = 0.62 minutos.

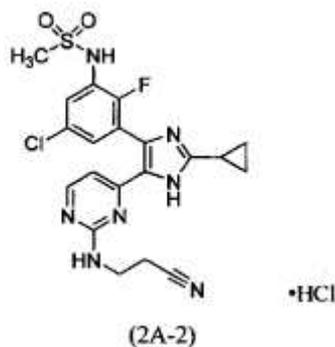
10 (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (1BZ):



LCMS (m/z) (M^+H) = 642.1, tiempo de retención (t_R) = 0.82 minutos.

Ejemplo 2

15 Preparación de N-(5-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino)pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil) metanosulfonamida, base libre y sal de cloruro de hidrógeno (2A-1 y 2A-2):



20 Se cargaron dos viales de reacción separados, cada uno con 3-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2 (trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (1-1c, ~ 200 mg, 0.43 mmol), una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.2 M en dioxano, 8 mL, 1.6 mmol), DME (8 mL) y solución acuosa de Na_2CO_3 2.0 M (2.3 mL, 4.6 mmol). A la mezcla resultante se hizo burbujear argón y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Se sellaron los viales de reacción y se les aplicó radiación a 120°C por 20 minutos en un reactor

microondas. La LCMS indicó conversión casi completa. Se añadió 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina adicional (0.2 M en dioxano, 8 mL, 1.6 mmol) y se aplicó radiación a la reacción a 120°C por 7 minutos. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, la cual se dividió por reposo. Se separan las capas y se combinaron las porciones orgánicas de las dos reacciones y se concentró. Se repartió el residuo

5 resultante entre EtOAc (200 mL) y agua (20 mL). Se separaron las capas y se lavó la porción orgánica con solución acuosa de HCl 0.1 N (40 mL), salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar 3-(4-(4-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo como un residuo crudo que fue usado adelante sin purificación adicional: LCMS (m/z) 528.2 (MH⁺), t_R = 0.90 minutos.

A una solución de 3-(4-(4-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (0.58 g, 1.1 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió HCl concentrado (1 mL). Se mantuvo la reacción resultante a temperatura ambiente por 9 horas después de lo cual se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre agua (60 mL) y EtOAc (250 mL). Se separan las capas y se neutralizó la porción acuosa con NaHCO₃ sólido, y se realizó entonces extracción con EtOAc (200, 100 mL). Se realizó entonces extracción a las porciones orgánicas combinadas con solución acuosa de HCl 0.1 M (2 X 100 mL). Los extractos acuosos ácidos combinados fueron neutralizados con NaHCO₃ sólido y se les realizó extracción con EtOAc (2 X 100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y luego se concentraron para suministrar 3-(4-(4-(3-amino -5-cloro-2-fluorofenil)-2- ciclopropil-1H-imidazol- 5-il) pirimidin-2-il amino) propanonitrilo (328 mg) como residuo ámbar que fue utilizado adelante sin purificación adicional: LCMS (m/z) 398.1 (MH⁺), t_R = 0.55 minutos.

10

15

A una solución de 3-(4-(4-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenil)-2- ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin- 2-il amino) propanonitrilo (328 mg, 0.82 mmol) en piridina seca (1 mL) enfriada en baño de hielo se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo 100 mL, 1.3 mmol). Después de 6 horas permitiendo que el baño de hielo llegará temperatura ambiente se repartió la reacción entre EtOAc (60 mL) y agua (30 mL). Se separaron las capas y se realizó extracción a la fase acuosa con EtOAc (40 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 430 mg de un residuo marrón rojizo el cual fue purificado mediante HPLC de fase inversa. Se concentraron al vacío las acciones combinadas de producto y se neutralizó la solución acuosa remanente con solución acuosa de NaOH 2.0 M y se realizó extracción con EtOAc (3 X 75 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron entonces concentradas y disueltas en DCM (150 mL) y se realizó extracción con solución acuosa de NaOH 0.1 M (2 X 125 mL). Se neutralizaron los extractos acuosos combinados con solución acuosa de HCl 1.0 M y luego se les hizo extracción con DCM (3 X 75 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. La base libre resultante (2A-1) fue convertida a la correspondiente sal de cloruro de hidrógeno mediante disolución en acetonitrilo-agua (7 mL) que contenía 1 equivalente de HCl y fue liofilizada para dar 134 mg del compuesto del título, como la sal clorhidrato (2A-2): LCMS (m/z) 476.1 (MH⁺), tiempo de retención t_R = 0.57 minutos; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CO₂D) δ 8.34 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.90 (m, 1 H), 7.31 - 7.59 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.65 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.50 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1 H), 1.04 - 1.68 (m, 5 H).

20

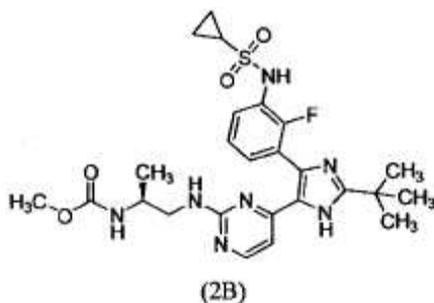
25

30

35

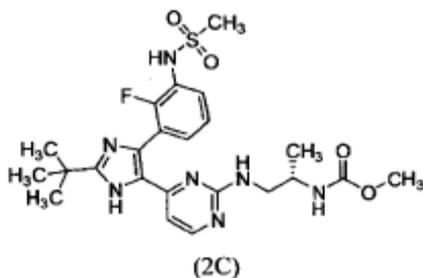
Los compuestos listados abajo fueron preparados empleando procedimientos análogos aquellos descritos arriba, para la preparación del Ejemplo 2A empleando los materiales de partida apropiados y aislados bien sea como su base libre o su forma de sal (generalmente, el trifluoroacetato o sal de cloruro de hidrógeno).

40 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-(ciclopropanosulfonamido)-2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (2B):



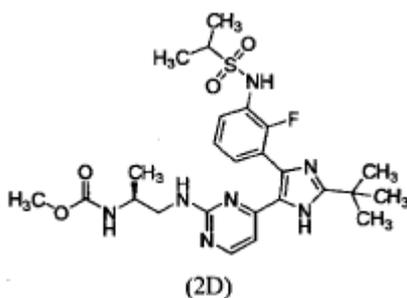
LCMS (m/z) (M⁺H) = 546.2, tiempo de retención (t_R) = 0.6 minutos.

45 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)-2-propano-2-il carbamato (2C):



LCMS (m/z) (M^+ H) = 520.1, tiempo de retención (t_R) = 0.55 minutos.

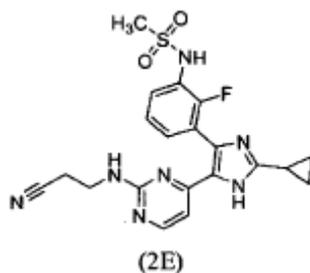
(S)-metil 1-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano- 2-il carbamato (2D):



5

LCMS (m/z) (M^+ H) = 548.2, tiempo de retención (t_R) = 0.62 minutos.

N-(3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil) metanosulfonamida (2E):



10 ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.10 - 1.36 (m, 4 H) 2.26 - 2.38 (m, 1 H) 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2 H) 3.12 (d, J = 2.1 Hz, 3 H) 3.58 (t, J = 5.9 Hz, 2 H) 6.92 (d, J = 5.3 Hz, 1 H) 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1 H) 7.45 (app t, J = 6.9 Hz, 1 H) 7.71 (aprox. t, J = 7.8 Hz, 1 H) 8.26 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+ H) = 442.1, tiempo de retención (t_R) = 0.47 minutos.

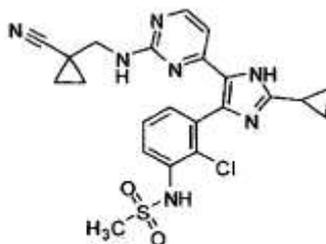
Metil (2S)-1-(4-(4-(2-cloro-6-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propan-2-il carbamato (2F):



15

LCMS (m/z) (M^+ H) = 538.1, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

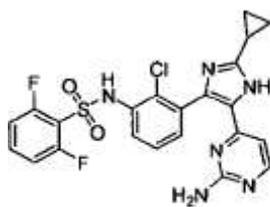
N-(2-cloro-3-(5-(2-((1-cianociclopropil)metilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)fenil)metanosulfonamida (2G):



(2G)

5 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OOD) δ 0.98 - 1.09 (m, 2 H) 1.15 - 1.30 (m, 6 H) 2.29 - 2.42 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.40 (s, 2 H) 6.79 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 2 H) 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+) = 484.1, tiempo de retención (t_R) = 0.52 minutos.

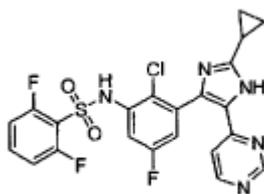
N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (2H):



(2H)

LCMS (m/z) (M^+) = 503.1, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

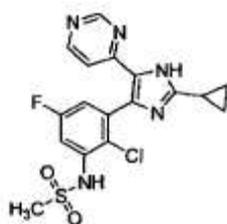
10 N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida (2I):



(2I)

^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.28 - 1.33 (m, 4 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 3 H) 7.26 (m, 1H) 7.66 - 7.70 (m, 2 H) 8.69 (m, 1H) 9.10 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+) = 506, tiempo de retención (t_R) = 0.63 minutos.

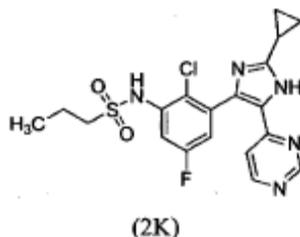
N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida (2J):



(2J)

^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.31 - 1.55 (m, 4 H) 2.40 - 2.60 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 7.26 - 7.43 (m, 2 H) 7.61 - 7.76 (m, 1 H) 8.72 - 8.84 (m, 1 H) 9.23 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 408.0, tiempo de retención (t_R) = 0.48 minutos.

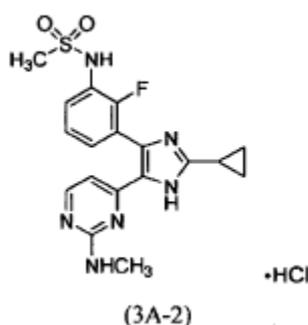
N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (2K):



5 ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.00 - 1.05 (t, 3 H), 1.34 - 1.41 (m, 4 H) 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 2.40 - 2.60 (m, 1 H) 3.20 - 3.26 (t, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 8.76-8.77 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 436.1, tiempo de retención (t_R) = 0.58 minutos.

Ejemplo 3

10 Preparación de N-(3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida, base libre (3A-1) y sal de cloruro de hidrógeno (3A-2)

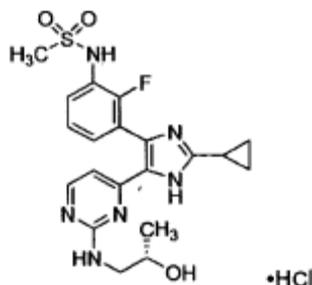


15 A una solución de 3-(5-(2-cloropirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol- 4-il)-2-fluoroanilina (1-1i, 81 mg, 0.15 mmol) en NMP seco (2mL) se añadió solución de metilamina (2.0 M en THF, 0.38 ml, 0.76 mmol). Se selló entonces la reacción y se calentó a y mantuvo a 80°C por 3 horas. La LCMS no indicó conversión. Después de permitir enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió otra solución de metilamina (2.0 M en MeOH) y la reacción resultante fue calentada a y mantenida a 80°C por 2 horas. La LCMS indicó conversión completa. Se permitió que la reacción enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución saturada acuosa de NH_4Cl y se realizó extracción con EtOAc (2 X). Se lavaron con salmuera los extractos combinados, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar N-(3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilaminopirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil) metanosulfonamida (78 mg, 0.143 mmol, 95 %) como un residuo amarillo que fue utilizado adelante sin purificación adicional: LCMS (m/z) 533.2 (MH^+), t_R = 0.83 minutos.

25 Se trató una solución de N-(3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino) pirimidin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol- 4-il)-2-fluorofenil) metanosulfonamida (78 mg, 0.14 mmol) en EtOH (2 mL) con solución acuosa de HCl 6.0 N y se calentó la reacción resultante a 60°C por 1 hora. La LCMS indicó reacción completa, y se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se removieron al vacío los compuestos volátiles, y se disolvió el residuo resultante en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Se combinaron las fracciones de producto, se neutralizaron con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (pH = 6), y se realizó extracción con DCM (2 X). Se secaron las porciones orgánicas combinadas (Na_2SO_4), y se concentraron. La base libre resultante (3A-1) fue disuelta en ACN, tratada con solución acuosa de HCl 1.0 N, congelada, y liofilizada para suministrar N-(3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida (23 mg) como la sal de HCl (3A-2): LCMS (m/z) 402.9, (MH^+), t_R = 0.44 minutos; ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.26 - 1.38 (m, 2 H) 1.37 - 1.52 (m, 2 H) 2.41 - 2.60 (m, 1 H) 2.84 (br s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 7.03 (d, J = 6.5 Hz, 1 H) 7.29-7.41 (m, 1 H) 7.44-7.59 (m, 1 H) 7.69-7.84 (m, 1 H) 8.29 (d, J = 6.5 Hz, 1 H).

35 El siguiente compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 3A arriba, empleando los materiales de partida apropiados.

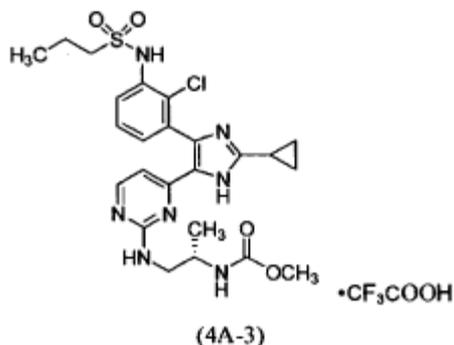
(S)-N-(3-(2-ciclopropil-5-(2-(2-hidroxiopropilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil) metanosulfonamida, sal de cloruro de hidrógeno (3B):



5 LCMS (m/z) 447.0 (MH⁺), t_R = 0.44; ¹H RMN (300 MHz, CD₃CO₂D) δ 1.21 (d, J = 5.9 Hz, 3 H) 1.38 - 1.48 (m, 2 H) 1.52 (m, 2 H) 2.70 (br s, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 3.42 - 3.61 (m, 2 H) 4.04 (br s, 1 H) 7.14 (d, J = 5.9 Hz, 1 H) 7.34-7.47 (m, 1 H) 7.49-7.63 (m, 1 H) 7.74-7.91 (m, 1 H) 8.40 (d, J = 6.5 Hz, 1 H).

Ejemplo 4

Preparación de metil (2S)-1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-difluoro-3-(metilsulfonamido)-fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)propano-2-il carbamato, base libre (4A-1), sal de clorhidrato (4A-2) y sal de trifluoroacetato (4A-3):



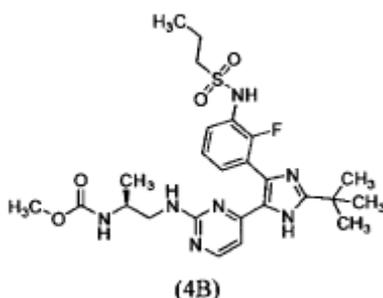
10 A una mezcla de (S)-tert-butil 1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-1a, 256 mg, 0.45 mmol), N-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil) propano-1-sulfonamida (SM-10, 292 mg, 0.81 mmol), solución acuosa de Na₂CO₃ 2.0 M en DME (4 mL) se añadió PdCl₂(dppf)·DCM. Se selló el vial de reacción y se sometió a radiación a 120°C por 10 minutos en un reactor de microondas. La LCMS indicó conversión completa y se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó con agua la mezcla de reacción y se sometió a extracción con EtOAc (2 X). Se lavaron con agua las porciones orgánicas combinadas, con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para suministrar un aceite rojo oscuro. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, 50-100% EtOAc en heptano) suministró (S)-tert-butil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(propilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4A-1: 116 mg, 0.14 mmol) como un aceite amarillo: LCMS (m/z) 720.3, (MH⁺), t_R = 1.03 minutos.

25 Se trató una solución de (S)-tert-butil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(propilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (116 mg, 0.14 mmol) en EtOH (2 mL) con solución acuosa HCl 6.0 N (0.8 mL, 4.8 mmol) y se calentó la reacción resultante a 60°C por 30 minutos, luego a temperatura ambiente por 40 minutos. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se removieron al vacío los compuestos volátiles. El secado adicional bajo alto vacío suministró (S)-N-(3-(5-(2-(2-aminopropilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil) propano-1-sulfonamida (80 mg, 0.15 mmol) como la sal de HCl (4A-2) la cual fue empleada sin purificación adicional: LCMS (m/z) 490.2 (MH⁺), t_R = 0.48 minutos. A una mezcla de (5)-Ar-(3-(5-(2-(2-aminopropilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil) propano-1-sulfonamida en THF- agua (1:1, 2 mL) se añadió a 0°C NaHCO₃ sólido (137 mg, 1.6 mmol) y se agitó la mezcla resultante por 5 minutos. Se añadió metil cloroformiato (14 µL, 0.18 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C por 15 minutos. Se diluyó la reacción con agua y se realizó extracción con EtOAc (2 X). Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo resultante fue disuelto en DMSO y purificado mediante HPLC de fase inversa. Se combinaron las fracciones de producto y se liofilizaron

- 5 para dar (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(propilsulfonamido) fenil)- 2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (19.9 mg) como la sal de TFA (4A-3): LCMS (m/z) 548.0 (MH⁺), t_R = 0.61 minutos, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3 H) 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 1.27 (t, J = 4.5 Hz, 2 H) 1.34 - 1.44 (m, 2 H) 1.80 - 1.95 (m, 2H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 3.67 (br s, 3 H) 3.97 (br s, 1 H) 6.40 (br s, 1 H) 7.45 (d, 7.0 Hz, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1 H) 8.13 (d, J = 5.1 Hz, 1 H).

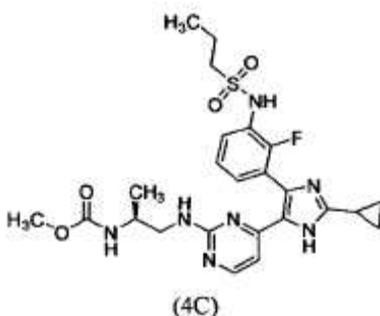
Se prepararon los compuestos listados abajo empleando procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 4A, empleando los materiales de partida apropiados y aislando bien sea como su base libre o su forma de sal (generalmente, el trifluoroacetato o sal de cloruro de hidrógeno).

- 10 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4B):



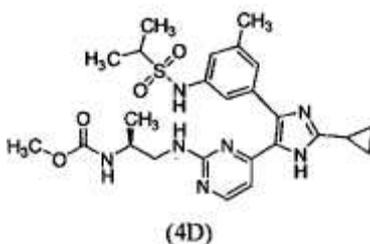
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 6 H) 1.56 (s, 9 H) 1.77 - 1.92 (m, 2 H) 2.98 (br s, 1 H) 3.09 - 3.16 (m, 2 H) 3.25 (br s, 1 H) 3.61 (s, 3 H) 3.79 (br s, 1 H) 6.97 (br s, 1 H) 7.30 - 7.47 (m, 2 H) 7.65 - 7.77 (m, 1 H) 8.18 (d, J = 3.9 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M⁺H) = 548.2, tiempo de retención (t_R) = 0.65 minutos.

- 15 (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(propilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano- 2-il carbamato (4C):



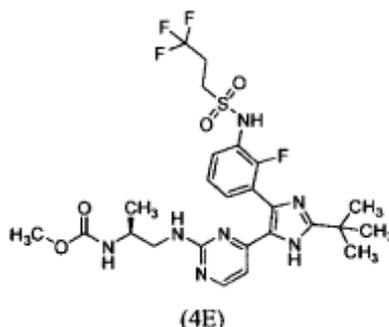
- 20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.05 (t, J =7.4 Hz, 3 H) 1.09 - 1.19 (m, 3 H) 1.38 (t, J = 4.3 Hz, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.80 - 1.93 (m, 2 H) 2.58 (br s, 1 H) 3.15 - 3.23(m, 2 H) 3.53 - 3.63 (m, 1 H) 3.65 (s, 4 H) 3.95 (d, J = 7.0 Hz, 1 H) 6.74 - 6.86 (m, 1 H) 7.38 - 7.51 (m, 2 H)7.78 (m, 1 H) 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M⁺H) = 532.2, tiempo de retención (t_R) = 0.62 minutos.

(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(3-metil-5-(1-metiletilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4D):



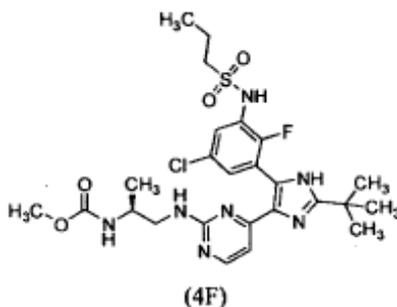
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H) 1.24 (m, 10 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 - 2.55 (m, 1 H) 2.76 - 3.07 (m, 1 H) 3.43 - 3.74 (m, 5 H) 3.78 - 4.03 (m, 1 H) 6.37 - 6.65 (m, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.14 (br s, 1 H) 7.21 (br s, 1 H) 7.92 - 8.24 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 528.2, tiempo de retención (t_R) = 0.62 minutos.

5 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4E):



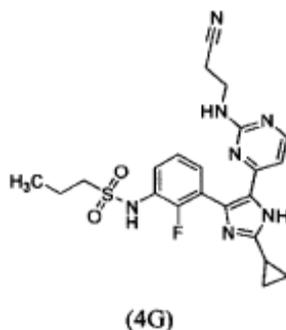
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1.04 (br. s., 3 H) 1.56 (s, 9 H) 2.62 - 2.86 (m, 2 H) 2.91 - 3.05 (m, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.78 (br s, 1 H) 6.96 - 7.10 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 8.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 602.2, tiempo de retención (t_R) = 0.68 minutos.

10 (S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-5-(5-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4F):



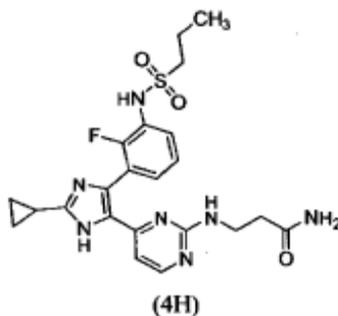
LCMS (m/z) (M^+H) = 582.4, tiempo de retención (t_R) = 0.73 minutos.

N-(3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (4G):



15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.32 - 1.43 (m, 2 H) 1.78 - 1.92 (m, 2 H) 2.30 - 2.42 (m, 1 H) 2.53 (br s, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 2 H) 3.48 (m, 2 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 7.72 (m, 1 H) 8.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 470.1, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

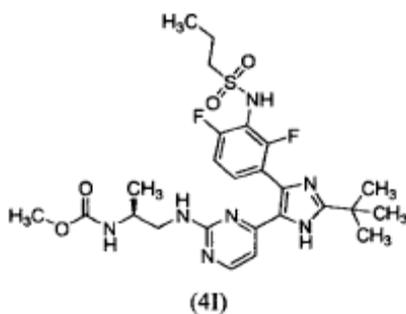
3-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(propilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propanamida (4H):



LCMS (m/z) (M^+ H) = 488.1, tiempo de retención (t_R) = 0.48 minutos.

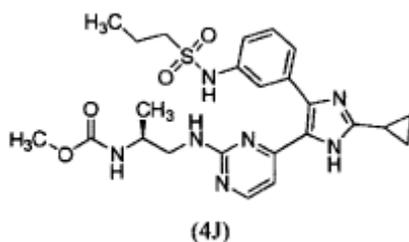
(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2,4-difluoro-3-(propilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4I)

5



LCMS (m/z) (M^+ H) = 566.2, tiempo de retención (t_R) = 0.68 minutos.

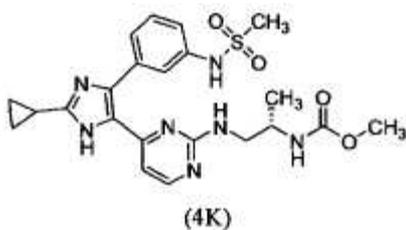
(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(3-(propilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4J):



10

^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.28 - 1.43 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.72 - 1.89 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 3.64 - 3.80 (m, 1 H), 3.73 (s, 3H), 3.82-3.94 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 6.77 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.33 - 7.63 (m, 4 H), 8.20 (d, J = 6.2 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+ H) = 514.4, tiempo de retención (t_R) = 0.57 minutos.

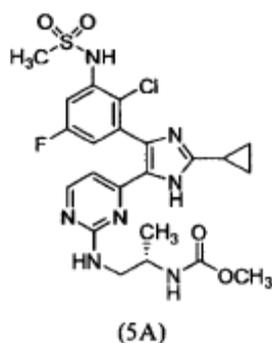
15 (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(3-(metilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (4K):



^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.37 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 2.62 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.18 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.88 (m, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 6.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.69 (m, 4 H), 8.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M^+H) = 486.2, tiempo de retención (t_{R}) = 0.50 minutos.

Ejemplo 5

- 5 Preparación de (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (5A):



- 10 Se cargó una bomba de vidrio con (S)-metil 1-(4-(5-bromo-2-ciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (I-1b, 9.0 g, 22.7 mmol), Na_2CO_3 sólido anhidro (9.65 g, 91 mmol), 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (SM-8, 16.65 g, pureza de 65 % por ensayo ^1H RMN, 39.8 mmol), DME (60 ml) y agua (30 mL). Sobre la mezcla resultante se hizo burbujear completamente argón por 10 minutos, seguido de adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.63 g, 2.28 mmol), y se repitió otra aplicación de burbujeo de argón por 5 minutos. Se selló el recipiente de reacción, se calentó a 105°C en un baño de aceite por 17 horas. La LCMS indicó conversión completa, y se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (60 ml) y agua (50ml) y se separaron las capas. La porción orgánica fue lavada con salmuera (60 mL), se secó (Na_2SO_4), concentrada hasta un aceite marrón pálido. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , 0-5% MeOH en DCM) suministró (S)-metil 1-(4-(5-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (9.71 g, 21.1 mmol, 93%) como un sólido amarillo pálido: LCMS (m/z) 460.1 (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.55$ minutos, ^1H NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.20(d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.26(app br s, 2 H), 1.31-1.48(m, 2 H), 2.45-2.58(m, 1 H), 3.11-3.27(m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.74-3.85(m, 1 H), 4.00-4.17(m, 1 H), 6.51(d, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 6.58-6.71(m, 1 H), 6.71-6.83(m, 1 H), 8.15(d, $J = 6.7$ Hz, 1 H).

- 25 A una solución de (S)-metil 1-(4-(5-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (8.36 g, 18.2 mmol) en piridina seca (40 mL) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (5.6 mL, 72.7 mmol), seguido de la remoción del baño frío. Se agitó la reacción a temperatura ambiente por 2 horas. La LCMS indicó conversión completa a productos sulfonilados y la reacción fue detenida con agua (2.5 mL) a 0°C . Se agitó la mezcla resultante a 0°C por 15 minutos adicionales y entonces se calentó en un baño de aceite a 50°C por 20 minutos. Después de permitir el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se removieron los componentes volátiles por medio de un evaporador rotativo al vacío, y se secó entonces bajo alto vacío. El residuo resultante fue diluido con DME (100 mL), seguido de la adición de solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (75 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 55°C por 1 hora. La LCMS indicó conversión completa hasta el producto deseado. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se dividió luego del reposo. Se separaron las capas y la porción orgánica fue filtrada a través de un embudo sinterizado y se enjuagó con metanol completamente la torta del filtro. Los filtrados combinados fueron filtrados nuevamente a través de un embudo sinterizado y se concentraron los filtrados. Se disolvió el residuo resultante en NaOH acuoso (0.20 M, 150 ml) y se lavó la solución con EtOAc (75,50 mL). Las porciones orgánicas combinadas fueron sometidas nuevamente a extracción con solución acuosa de NaOH 0.2 N (50, 25 mL). Las fases acuosas básicas combinadas fueron llevadas al rango de pH ácido con solución acuosa de HCl 3.0 M (15 mL), a pH 5-6, y la suspensión lechosa de producto fue sometida a extracción con EtOAc (150 mL). Se lavaron las porciones orgánicas con regulador de fosfato de sodio 0.1 M (pH 7, 50ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró hasta una espuma amarillo pálido (9.2 g) la cual fue disuelta en DCM (120 mL) y tratada con un captor de paladio (5.0 g, SiliaBond DMT, carga de 0.57 mmol/g, Silicycle, número de catálogo R79030B) durante la noche. La dilución adicional con DCM (120 mL) y metanol (12 mL) a 30°C seguida por filtración a través de Celite y concentración suministró un residuo amarillo pálido (8.2 g). La cristalización desde etanol (90 mL) seguida por el secado bajo alto vacío en una pistola de secado (P_2O_5 , 100°C) suministró (S)-metil 1-(4-(5-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (5A, 7.5 g, 13.9 mmol, 76%) que fue obtenido como un polvo blanco fino: LCMS (m/z) 538.1 (MH^+), $t_{\text{R}} = 0.56$ minutos; ^1H NMR(300 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 1.20(d, $J = 6.7$ Hz, 5 H), 1.25-1.41 (m, 2 H), 2.35-2.56(m, 1 H), 3.13(s, 3 H), 3.16-3.27(m, 1 H), 3.71(s, 3 H), 3.77(dd, $J = 13.04, 3.37$ Hz, 1 H), 3.97-4.21 (m, 1 H), 6.42(d, $J = 6.45$ Hz, 1 H), 7.22(dd, $J = 8.20, 2.93$ Hz, 1 H), 7.62(dd, $J = 9.67$ Hz, 2.93 Hz, 1 H), 8.10-8.30(m, 1 H).

De modo alternativo, puede producirse también (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (5A), usando el siguiente procedimiento.

5 Un recipiente de 1 litro de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo, una manta de calentamiento y una entrada/salida de nitrógeno, fue cargado con 450 mL de tolueno. El solvente fue calentado a reflujo por 2 horas. Se enfrió el solvente hasta temperatura ambiente bajo nitrógeno y fue empleado para la reacción. Otro recipiente de 1 litro de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo, una manta de calentamiento y una entrada/salida de nitrógeno fue cargado con tert-butóxido de sodio (25 g), 1,3-dibromo-2-cloro-5-fluorobenceno (50 g), 400 mL de tolueno desgasificado, y benzofenona imine (33 g). La mezcla fue agitada a 22 - 25°C por 10 minutos. Se ejecutó por tres veces un ciclo de vacío/llenado con nitrógeno. Se añadió a la mezcla BINAP racémico (3.8 g) y Pd₂dba₃ (1.9 g) a 22 - 25°C. La mezcla fue calentada hasta una temperatura interna de 83 - 87°C durante 1 hora. (Cuando la temperatura del baño alcanzó los 80°C, se cerró la salida de ventilación). Se calentó la mezcla a 83 - 87°C por 3 horas. Se enfría la mezcla a 22 - 25°C y 400 mL de agua se añadió. Se agitó la mezcla por 30 minutos. Se separó la orgánica. Se sometió a extracción la capa acuosa con 100 mL de tolueno. Las fases orgánicas combinadas son lavadas con 200 mL de agua.

20 La solución de arriba (~ 600 mL) fue transferida a un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 2 litros, equipado con agitador mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo, una manta de calentamiento y una entrada/salida de nitrógeno. A la solución se añadieron 200 mL de ácido clorhídrico 6 N. Se agitó la mezcla y se calentó a 57 - 63°C por 4 horas. Se enfrió la mezcla a 22 - 25°C. Se destiló la mezcla bajo vacío hasta un volumen final de < 500 mL. A la solución de dos fases se añadieron 1,000 mL de heptano. Se enfrió la pasta resultante a 0 - 5°C y se agitó por 2 horas. Se filtró con succión la pasta oscura de dos capas a través de un papel de filtro de polipropileno. Se lavó la torta del filtro con 2 x 50 mL de heptano. Se secaron los sólidos en un horno a 50°C por 5 horas bajo vacío, para proveer 33.8 g de sal cruda de cloruro de hidrógeno de 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina.

25 Se transfirieron los sólidos de arriba a un matraz de fondo redondo, de tres cuellos de 1 litro, que contenía 200 mL de tolueno y 100 g de solución de carbonato de sodio 20% (p/p). Se agitó la mezcla a 22 - 25 °C por 30 minutos o hasta que todos los sólidos estuviesen disueltos. Se separó la fase orgánica y se lavó con capas separadas. Lave la capa orgánica con 50 g de solución de cloruro de sodio 20% (p/p). Se destiló la solución bajo vacío hasta un volumen final de ~ 75 mL y luego se mantuvo a 22 - 25 °C. La solución fue entonces diluida con 90 mL de heptano y filtrada a través de un lecho de 100 g de sílica gel (malla 60 - 230). El producto que salió del lecho de paleta de sílica gel fue lavado con 1.1 L de una solución de tolueno/heptano v/v, 1/3) mediante aplicación de una ligera presión de vacío. La solución filtrada fue destilada hasta un volumen final ~ 70 mL y diluida con 250 mL de heptano. Mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 27°C, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 N (60 mL) durante 15 minutos. La pasta blanca resultante fue agitada a 20 - 25 °C por 5 horas. El lote fue entonces enfriado a 0 - 5°C durante 30 minutos y agitado esta temperatura por 3 horas. Se filtró con succión la pasta a través de un papel de filtro de polipropileno y se lavó el sólido filtrado con 80 mL de heptano. Los sólidos fueron secados bajo vacío en un horno a 50°C hasta peso constante (18 horas) para obtener 26 g (57%) de 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina como la sal de cloruro de hidrógeno (sólido blanco con pureza por HPLC > 98%).

40 Se calentó a reflujo una mezcla de clorhidrato de 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina (5.0 g, 19.163 mmol), PiN₂B₂ (6.81 g, 26.818 mmol), P(C₆H₁₁)₃ (0.536 g, 1.912 mmol), acetato de potasio (5.632 g, 57.411 mmol) y 110 mL de tolueno en un matraz de fondo redondo de tres cuellos, de 250 mL. Se destilaron aproximadamente 10 mL de solvente a presión atmosférica. Se enfrió la mezcla a aproximadamente 60°C seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (0.877 g, 0.958 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C por 0.5 horas. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicó que la reacción estaba completa. Se detuvo el calentamiento y se enfrió la mezcla de reacción a 20-22°C. Se filtró la mezcla a través de una paleta de Celite y alúmina básica. La torta negra fue lavada con 100 mL de tolueno. Se evaporó el filtrado bajo vacío. Al residuo fue usado como tal para la siguiente reacción.

50 En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos, de un 1 litro equipado con un agitador colocado en la parte superior, termocupla, condensador, manta de calentamiento y entrada/salida de nitrógeno se colocaron 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina (50 g, 0.116 mol), (S)-metilo 1-aminopropano-2-il carbamato sal de cloruro de hidrógeno (25.5 g, 0.1512 mol), Na₂CO₃ (49.3 g, 0.4653 mol) y 400 mL de DMSO. La mezcla fue agitada y calentada a 90°C. Después de 16 horas, la reacción estuvo completa como lo indicó la desaparición de 4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)-metil)-1H-imidazol-5-il)-2-cloropirimidina por HPLC. Se enfrió la mezcla de reacción a 25°C y entonces se añadió lentamente una mezcla de agua (1.5 L) y MTBE (500 mL). Se agitó la mezcla hasta que todos los sólidos estuvieron disueltos (45 minutos). Se separó la fase orgánica y se sometió la fase acuosa a extracción una vez con MTBE (500 mL). Se lavó una vez la fase orgánica combinada con solución de ácido cítrico al 10% (250 mL) y una vez con agua (250 mL) y después con salmuera (150 mL). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida en el evaporador rotativo hasta un aceite (66 g). El producto ((S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato) contenía algo de solvente residual y fue usado como tal en el siguiente paso.

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos, de 100 mL que tenía un pequeño agitador magnético, con (S)-metil 1-(4-(4-bromo-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (5.746 g, 10.934 mmol), 3-bromo-2-cloro-N-(difenilmetilen)-5-fluoroanilina (4.15 g, 15.322 mmol), Na₂CO₃ (3.48 g, 32.83 mmol), DME desgasificado (57 mL) y agua desgasificada (5.7 mL). Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla por 2-3 minutos seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (1.265 g, 1.095 mmol). Se calentó la mezcla a 82°C. El análisis de HPLC de la mezcla de reacción después de 22 horas, indicó que la reacción estaba completa.

10 Se evaporó bajo vacío la mezcla de reacción. Se agitó al residuo con acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). Se filtró la mezcla y se separó y guardó la capa orgánica. Se realizó extracción una vez a la capa orgánica con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica combinada fue lavada una vez con agua (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó bajo vacío para dar 15.349 (26.01 mmol, 237.61%) de (S)-metil 1-(4-(4-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato crudo (contiene PPh₃O, catalizador, solvente y otras impurezas) como un aceite marrón oscuro. El producto crudo fue usado como tal para el siguiente paso de hidrólisis.

15 Se calentó a reflujo por 1 hora una mezcla del (S)-metil 1-(4-(4-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi) metil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (15.349 g) crudo, ácido p-toluensulfónico (3.64 g, 21.132 mmol) y metanol (70 mL) en un matraz de fondo redondo de tres cuellos, de 100 mL. El análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa. Se evaporó bajo vacío la mezcla de reacción y el residuo fue agitado con HCl 2 N (50 mL) y acetato de etilo (75 mL). Se separó la capa acuosa y se realizó extracción a la capa orgánica una vez con HCl 2 N (40 mL). Se realizó extracción una vez con acetato de etilo a las capas acuosas combinadas (50 mL) y luego se neutralizó con NaOH acuoso (4 N). Se realizó extracción al producto con 2x50 mL de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica una vez con agua (40 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó bajo vacío para dar 5.136 g (11.190 mmol) de (S)-metil 1-(4-(4-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato crudo como un aceite marrón.

25 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL con (S)-metil 1-(4-(4-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato crudo (5.136 g), THF (50 mL) y trietilamina (6.21 mL, 44.63 mmol). Se enfrió la solución a 0-5°C y MeSO₂Cl (3.836 g, 33.508 mmol) se añadió lentamente (altamente exotérmica) manteniendo la temperatura de la carga en < 5°C. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción después de 3 horas indicó que la reacción estaba completa. Se añadió lentamente NaOH acuoso al 50% (20 mL) a la mezcla de reacción a 0-5°C. La adición fue exotérmica. La temperatura de la carga subió de aproximadamente 2°C a 19°C en unos pocos minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 19°C. El análisis por HPLC de la mezcla de reacción después de 16 horas indicó que la reacción estaba completa. Se evaporó bajo vacío la mezcla de reacción a 22-25 °C para remover THF. Se diluyó la mezcla con agua y se realizó extracción a la mezcla con 2x75 mL de TBME. A la fase acuosa se añadió acetato de etilo (100 mL). Se ajustó entonces el pH de la fase acuosa a 5.75-6.0 por lenta adición de una solución de HCl 3 N. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo (2x50 mL). Se combinaron las fases de acetato de etilo y se lavaron con agua (2x50 mL), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó bajo vacío para dar un sólido espumoso amarillo claro (3.42 g, 6.357 mmol). Al producto crudo (3.42 g) se añadió isopropanol (35 mL) y se calentó la mezcla a reflujo por 10 minutos. Se enfrió la suspensión a 20-22°C y después a 0-5°C. Se agitó la mezcla a 0-5°C por 30 minutos y entonces se filtró. Se lavó la torta con isopropanol enfriado con hielo. Se secó el producto a 65°C al vacío por 18 horas para dar 2.516 g (4.676 mmol, pureza por HPLC > 98%) del producto deseado (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato (5A).

DATOS FARMACOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención está soportada por los datos observados en uno o más de los siguientes ensayos.

45 Ensayo homogéneo de proximidad por luminiscencia amplificada Raf/Mek

(Tamizaje alfa)

Reguladores

Regulador de ensayo: Tris 50 mM, pH 7.5, MgCl₂ 15 mM, albúmina de suero bovino 0.01% (BSA), ditiotreitól (DTT) 1 mM

50 Regulador de detención: ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) 60 mM, Tween® 20 0.01%

Regulador de esfera: Tris 50 mM, pH 7.5, Tween® 20 0.01%

ES 2 527 176 T3

Materiales

b-Raf(V600E), Mek activa unida a biotina, quinasa inactiva

Equipo de detección Alpha Screen (disponible de PerkinElmer™, #6760617R)

Anti phospho-MEK1/2 (disponible de Cell Signaling Technology, Inc. #9121)

5 Placas de ensayo de 384 pozos (White Greiner® plates, #781207)

Condiciones del ensayo

b-Raf(V600E) aproximadamente 4 pM

c-Raf aproximadamente 4 nM

Mek unida a biotina, quinasa inactiva aproximadamente 10 nM

10 ATP 10 μM

Tiempo de pre-incubación con compuestos 60 minutos a temperatura ambiente

Tiempo de reacción 1 o 3 horas a temperatura ambiente

Protocolo del ensayo

15 Se combinaron Raf y Mek unida a biotina, quinasa inactiva, a concentración final de 2X en regulador de prueba (50 mM Tris, pH 7.5, MgCl₂ 15 mM, BSA 0.01% y DTT 1 mM) y se dispensaron 10 μl por pozo en placas de ensayo (placas de ensayo de 384 pozos Greiner white #781207) que contenían 0.5 μl de 40X de un compuesto de prueba inhibidor de raf quinasa diluido en DMSO 100%. La placa fue incubada por 60 minutos a temperatura ambiente.

20 Se inició la reacción de actividad de Raf quinasa por adición de 10 μL por pozo de 2X ATP diluido en regulador de ensayo. Después de 3 horas (bRaf(V600E)) o 1 hora (c-Raf), se detuvieron las reacciones con la adición de 10 μL de reactivo de detención (EDTA 60 mM). Se midió el producto con adición de fosfato empleando un anticuerpo de conejo anti-p-MEK (Cell Signaling, #9121) y el kit de detección Alpha Screen IgG (ProteinA) (PerkinElmer #6760617R), mediante la adición de 30 μL al pozo de una mezcla del anticuerpo (dilución 1:2000) y gránulos de detección (dilución 1:2000 de ambos gránulos) en gránulos de amortiguación (Tris 50 mM, pH 7.5, Tween 20 0.01%).

25 Las adiciones fueron llevadas a cabo bajo condiciones de oscuridad, para proteger de la luz los gránulos de detección. Se colocó una tira en la parte superior de la placa y se incubó por 1 hora a temperatura ambiente, entonces se leyó la luminiscencia en un instrumento PerkinElmer Envision. Se calculó la concentración de cada compuesto para inhibición de 50% (IC₅₀) mediante regresión no lineal empleando software de análisis de datos XL Fit.

30 Abajo en la Tabla I se muestran datos de IC₅₀ de Mutant b-Raf(V600E) para compuestos representativos de la invención, en Ensayos Homogéneos de Proximidad por Luminiscencia Amplificada Raf/Mek

Tabla 1

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (μM)
1A	(S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.00020
1B	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.0002

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
1C	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00032
1D	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(trifluoroetilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.23500
1E	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0001
1F	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(ciclopropanosulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0001
1G	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(2-metilpropilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0003
1H	Metil (2S)-1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(1-metilpropilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0005
1I	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(etilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0001
1J	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-cloro-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00135
1K	(S)-metil1-(4-(2-tert-butil-4-(3-metoxi-4-metil-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.18900
1L	(S)-metil1-(4-(2-tert-butil-4-(3-(ciclopropanosulfonamido)-5-metoxi-4-metilfenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.15700
1M	(S)-metil 1-(4-(4-(3-cloro-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00063
1N	(S)-metil1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilfenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.20400

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
1O	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-2-metil-3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.06720
1P	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-5-(3-(difluorometoxi)-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.01120
1Q	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-metil-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00312
1R	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.03450
1S	(S)-metil 1-(4-(4-(3-cloro-5-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00048
1T	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1 H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de cloruro de hidrógeno	0.00047
1U	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00055
1V	Metil (2S)-1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-difluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.0002
1W	(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00089
1X	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-dicloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de cloruro de hidrógeno	0.00018
1Y	(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de cloruro de hidrógeno	0.00018
1Z	(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de cloruro de hidrógeno	0.00024

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
1AA	(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de cloruro de hidrógeno	0.0006
1AB	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.0011
1AC	(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00026
1AD	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(etilsulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.00043
1AE	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.00030
1AF	Metil (2S)-1-(4-(4-(2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00045
1AG	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0010
1AH	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-cloro-5-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0010
1AI	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00028
1AJ	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(5-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00046
1AK	N-(2-cloro-3-(5-(2-(2-cianopropilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)fenil)metanosulfonamida	0.011
1AL	(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de cloruro de hidrógeno	0.0010

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
1AM	(S)-metil 1-(4-(5-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.0010
1AN	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(propilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00039
1AO	(S)-metil 1-(4-(5-(2-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0010
1AP	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(propilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0050
1AQ	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(etilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.011
1AR	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(isobutilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0050
1AS	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(etilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0010
1AT	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(isopropilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.025
1AU	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(isopropilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0050
1AV	(R)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.011
1AW	(S)-metil1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-fluorofenilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0010
1AX	(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(3-fluorofenilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00033

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
1AY	N-(2-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida	0.00023
1AZ	N-(2-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)-5-metilfenil)metanosulfonamida	0.00029
1BA	N-(3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-y1)-2-fluoro-5-metilfenil)metanosulfonamida	0.00037
1BB	N-(5-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida	0.00011
1BC	N-(2-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il)fenil)metanosulfonamida	0.0010
1BD	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0030
1BE	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00013
1BF	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00010
1BG	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0040
1BH	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00008
1BI	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(2,6-difluorofenilsulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00010
1BJ	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0050

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
1BK	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00022
1BL	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil) metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.055
IBM	(S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-3-(3,5-difluorofenilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00037
1BN	(S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0070
1BO	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.00025
1BP	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-tert-butil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00026
1BQ	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil) metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.012
1BR	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00019
1BS	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-cloro-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00020
1BT	(S)-metil 1-(4-(4-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00023
1BU	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclobutil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0010
1BV	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0010

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
1BW	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.031
1BX	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida	0.00011
1BY	(S)-metil1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	2.04
1BZ	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(4-(trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino)-propano-2-il carbamato	0.002
2A	N-(5-cloro-3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida	0.00008
2B	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(3-(ciclopropanosulfonamido)-2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00027
2C	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	.00061
2D	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	.00078
2E	N-(3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida	0.004
2F	Metil(2S)-1-(4-(4-(2-cloro-6-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.005
2G	N-(2-cloro-3-(5-(2-((1-cianociclopropil)-metilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H imidazol-4-il)fenil)metanosulfonamida	0.035
2H	N-(3-(5-(2-aminopirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-clorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida	0.0010

ES 2 527 176 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
2I	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0010
2J	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) metanosulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.087
2K	N-(2-cloro-3-(2-ciclopropil-5-(pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.0040
3A-2	N-(3-(2-ciclopropil-5-(2-(metilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil)-metanosulfonamida, sal de cloruro de hidrógeno	0.578
3B	(S)-N-(3-(2-ciclopropil-5-(2-(2-hidroxi-propilamino) pirimidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil)metanosulfonamida, sal de cloruro de hidrógeno	0.028
4A-3	Metil (2S)-1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-difluoro-3-(metilsulfonamido)-fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.00013
4B	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	.00038
4C	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00016
4D	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(3-metil-5-(1-metiletilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00096
4E	(S)-metil1-(4-(2-tert-butil-4-(2-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00108
4F	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-5-(5-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00053
4G	N-(3-(5-(2-(2-cianoetilamino) pirimidin-4-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida, sal de trifluoroacetato	0.00013

ES 2 527 176 T3

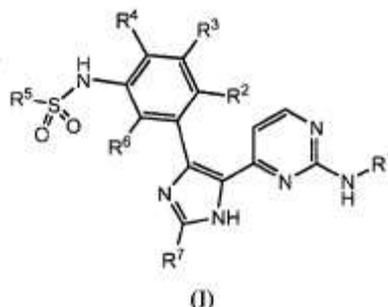
Ej. No.	Nombre del compuesto	mut-BRAF IC ₅₀ (µM)
4H	3-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-ilamino) propanamida, sal de trifluoroacetato	0.002
4I	(S)-metil 1-(4-(2-tert-butil-4-(2,4-difluoro-3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.00012
4J	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(3-(propilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0010
4K	(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-ilamino) propano-2-il carbamato, sal de trifluoroacetato	0.0080
5A	(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato	0.0004

Ensayo de proliferación celular A375

- 5 A375 es una línea de células de melanoma que alberga la mutación B-Raf V600E. Se siembran células A375-luc modificadas para expresar luciferasa en placas de fondo claro blanco de 384 pozos como 1,500 células /50 µL/pozo en DMEM que contenía 10% FBS. Se transfieren compuestos de plomo disueltos en DMSO 100% a concentraciones apropiadas a las células en un robot Pin Tool (100 nL). Se incuban las células por 2 días a 25°C, se añaden entonces 25 µL de BrightGlo™ a cada pozo y se lee la luminiscencia las placas. Se calcula la concentración de cada compuesto para la inhibición del 50% (IC₅₀) mediante regresión no lineal empleando software de análisis de datos XL Fit. Tipo silvestre y V600E B-Raf.
- 10 Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos aquí son únicamente para propósitos de ilustración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

5 R¹ es

(i) alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con ciano, -C(O)NH₂, o hidroxilo, o

(ii) -X₁NHC(O)OR_{1a}, donde X₁ es alquileo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, seleccionado cada uno independientemente de entre halo, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno y R_{1a} es H, alquilo (C₁-C₄), o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

10 R² es H o halógeno;

R³ es H, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halógeno, o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

R⁴ es halógeno, H, o alquilo (C₁-C₄);

15 R⁵ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₃-C₈) ramificado, alquilo (C₁-C₆) sustituido con halógeno, o alquilo (C₃-C₈) ramificado sustituido con halógeno;

R⁶ es H, alquilo (C₁-C₄), o halógeno; y

R⁷ es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), 1-metil-cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₃-C₈) ramificado, o fenilo, donde dicho fenilo es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con halógeno;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

en donde cada cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico con puente.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

R¹ es -X₁NHC(O)OR_{1a}, donde X₁ es alquileo (C₁-C₂) sustituido con alquilo (C₁-C₂) y R_{1a} es alquilo (C₁-C₂);

25 R² es H;

R³ es H, Cl, F, metoxi, metilo, o difluorometoxi;

R⁴ es H;

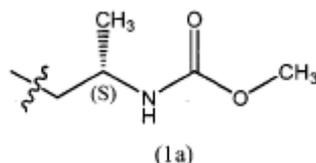
R⁵ es metilo, ciclopropilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, trifluorometilo, o 3,3,3- trifluoropropilo;

R⁶ es H, metilo, F, o Cl; y

R⁷ es t- butilo, ciclopropilo, o 1-trifluorometilciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde R1 tiene la siguiente fórmula (1a)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo consistente en

(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato;

10 (R)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato;

(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato;

(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-dicloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2- ilamino) propano-2-il carbamato;

15 (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato;

(S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato;

20 metil (2S)-1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-difluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2- ilamino) propano-2-il carbamato; y

(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo consistente en

25 (S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato;

(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-3-(etilsulfonamido)-2-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2- ilamino) propano-2-il carbamato;

30 (S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4- il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato;

(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(etilsulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2- ilamino) propano-2-il carbamato;

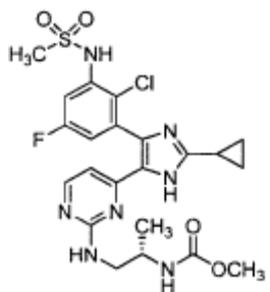
(S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-5-fluorofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin- 2-il amino) propano-2-il carbamato;

(S)-metil 1-(4-(5-(5-cloro-2-fluoro-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato; y

(S)-metil 1-(4-(5-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-2-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-4-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato;

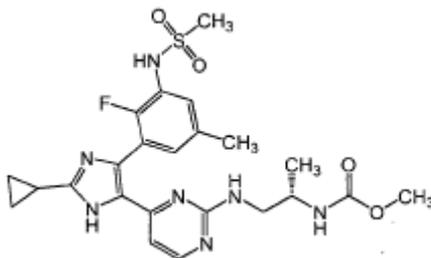
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 el cual es (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-fluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato de estructura,



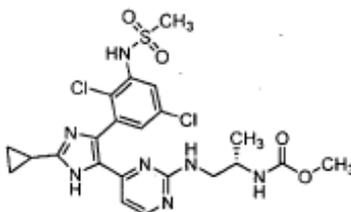
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 el cual es (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-5-metil-3-(metilsulfonamido)fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, de estructura



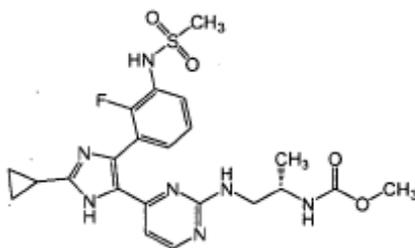
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 el cual es (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-dicloro-3-(metilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, de estructura



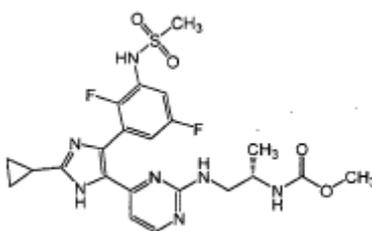
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 el cual es (S)-metil 1-(4-(2-ciclopropil-4-(2-fluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, de estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

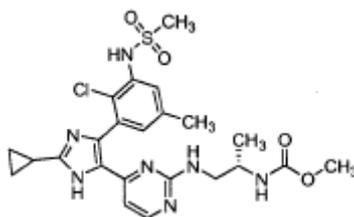
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 el cual es metil (2S)-1-(4-(2-ciclopropil-4-(2,5-difluoro-3-(metilsulfonamido) fenil)-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, de estructura



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 el cual es (S)-metil 1-(4-(4-(2-cloro-5-metil-3-(metilsulfonamido) fenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il) pirimidin-2-il amino) propano-2-il carbamato, de estructura



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un diluyente, vehículo o excipiente.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que incluye además un agente terapéutico adicional, donde dicho agente terapéutico adicional es seleccionado de entre el grupo consistente en un compuesto contra el cáncer, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo, y un agente antiinflamatorio.

15

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento del cáncer.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho cáncer es seleccionado de entre el grupo consistente en carcinoma de pulmón, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, desórdenes mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, y adenomas.

20 16. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

17. El uso de la reivindicación 16, en donde dicho cáncer es seleccionado de entre el grupo consistente en carcinoma de pulmón, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, desórdenes mieloides, melanoma, y adenomas

18. El uso de la reivindicación 16 o 17, que incluye además la administración a dicho sujeto de un agente terapéutico adicional.

19. El uso de la reivindicación 18, en donde dicho agente terapéutico adicional es un fármaco contra el cáncer, ununa medicina para el dolor, un antiemético, un antidepresivo, o un agente antiinflamatorio.