



No. 12-032570- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 11:53:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE
CINASA DE PROTEÍNA

SOLICITANTE: (1)IRM LLC y (2) NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: (1)131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton, HM LX; (2)
Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 24 de Febrero de 2012

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-032570- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 11:53:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

PETITORIO - FORMULA

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000019

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: (1)IRM LLC y (2) NOVARTIS AG

Dirección: (1)131 Front Street, P.O. Box HM
2899, Hamilton, HM LX; (2) Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: (1) Bermuda;
(2) Suiza

Lugar de Constitución: (1) Bermuda;
(2) Suiza

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. X NIT

C.E. Otro

Cual

Número 79782747 Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/046930 Fecha Agosto 27, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/025927 Fecha Marzo 03, 2011

6

Título (54) **COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE CINASA DE PROTEÍNA.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14; C07D 403/04; A61K 31/506; A61P 35/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

US

Agosto 28, 2009

61/238.073

US

Marzo 11, 2010

61/313.039

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Febrero de 2012



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 09-044.589.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Declaraciones.



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



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



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



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



Otros. Búsqueda Internacional

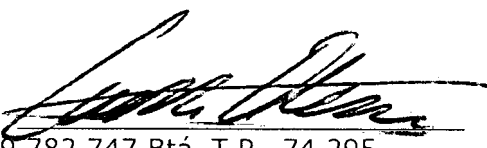


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

2

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/046930

Shenlin HUANG

5768 Cape Jewels Trail,
San Diego, California 92130.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China.

Zuosheng LIU

3911 Tynebourne Circle,
San Diego, California 92130
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China.

John E. TELLEW

617 Caminito de la Costa,
La Jolla, California 92037
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

Yongqin WAN

19 Santa Eugenia,
Irvine, California 92606
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

Xing WANG

10445 Monterey Ridge Drive,
San Diego, California 92127
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China.

Yongping XIE

12596 Brickella Street,
San Diego, California 92129
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

Xianming JIN

3516 Sleeping Meadow Way,
San Ramon, California 94582
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

Daniel POON

54 Lake Avenue,
Piedmont, California 94611.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0018865

Bogotá D.C., Febrero 24 de 2012 - 11:46:12

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455540116	23/02/2012	4.137.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-032570- -00000-0000

Fecha: 2012-02-24 11:53:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 24 de 2012 - 11:46:13

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

CERTIFICACIÓN

Yo, el suscrito Notario de Derecho Común de Basilea, Suiza, Dr. Matthias Staehelin, certifico por medio del presente que las firmas adjuntas previamente son las firmas genuinas de la señora Biljana Colovic, ciudadana de Serbia, residente en Basilea, Suiza; y del Doctor Georg von Sprecher, ciudadano de Luzern, Suiza, y Parpan, Suiza, residente en Oberwill/BL, Suiza, ambos actuando en nombre de IRM LLC, en Hamilton, Bermuda, ambos como titulares comisionados, ambos con firma conjunta.

La autenticidad de las firmas se estableció por comparación.

Basilea, Suiza, este día 14 (catorce) de diciembre de 2009 (dos mil nueve).

(Firmado) M. Staehelin, Notario

Sello: Dr. M. Staehelin, Notario

Protocolo de Legalización No. 3253/2009

Apostilla:


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

APOSTILLA:
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
- El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Doctor en Jurisprudencia. M. Staehelin
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de: El anteriormente mencionado
- Certificado
5. En: Basilea.
6. El: 14 de diciembre de 2009
7. Por: Cancillería municipal del Cantón de la
ciudad de Basilea.
8. Bajo el No.: 8576/16899
9. Sello / estampilla: Cancillería municipal - Ciudad de Basilea.
10. Firma: Helena Schaffner

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi buen saber y entender.

Documento: "GRM LLC - Certificación"

Fecha: 16 de enero de 2010.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: treseser1@yahoo.com

Traducción # 14-395



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

OLA
OLARTE F

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2010 ENE 29 A 11:43

006900

Jefe de Legalizaciones
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Power of Attorney

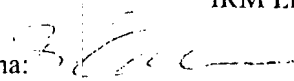
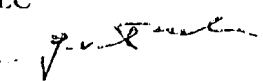
The undersigned,
IRM LLC
a Delaware Limited Liability Company

domiciled in
131 Front Street
Hamilton HM 12
Bermuda

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

IRM LLC

Signature/Firma:

 
Biljana Colovic Dr. Georg von Sprecher
Authorized Signatories

Date/Fecha: December 9, 2009
City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

... Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Alexander Aguilar
Catalina Barbastero
Ángela Cárdenas
Enika I.
Carlos A. P.
Andrés Aíva
Gina P.
Juan Felipe Acosta
Andrés Ríos
Grace G.
Mariana Pira

of Co.
Guillermo Ch.
Graciela A.
Jacqueline Chap
Cruz E. de Moncale

Attestation

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, certify herewith that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Ms. Biljana Colovic**, citizen of Serbia, residing in Basel, Switzerland, and **Dr. Georg von Sprecher**, citizen of Luzern, Switzerland, and Parpan, Switzerland, residing in Oberwil/BL, Switzerland, both acting for **IRM LLC**, in Hamilton, Bermuda, both as proxy holders, both with joint signature.

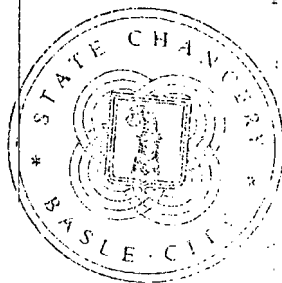
The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 14th (fourteenth) day of December 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 3253 /2009



APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (S. Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by	<i>Dr. M. Staehelin</i>
in his/her function as	<i>Notary public</i>
and certified by the seat of the	<i>above mentioned</i>
Certified	14. Dez. 2009
in Basel (Bâle)	6. on
by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
Nr. <i>8176/16333</i>	
10. Signature:	<i>[Signature]</i>
To be affixed on other	

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



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

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



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

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

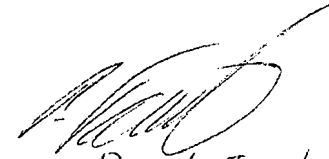
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City, Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006



APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Staheli*

3. in his/her function as *Off. Verw.*

4. and certified by the seal of the *Gemeinde*

Certified *23. Aug. 2006*

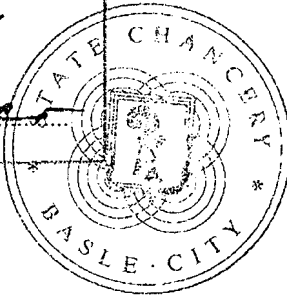
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2099/18584*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application IRM LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, HUANG, Shenlin
VIII-2-1(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, LIU, Zuosheng
VIII-2-1(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, TELLEW, John
VIII-2-1(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, WAN, Yongqin
VIII-2-1(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, WANG, Xing
VIII-2-1(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, XIE, Yongping

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-2	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-2(i)		NOVARTIS AG is entitled as employer of the inventor, JIN, Xianming
VIII-2-2(i)		NOVARTIS AG is entitled as employer of the inventor, POON, Daniel

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application IRM LLC is entitled to claim priority of earlier application No. 61/238,073 by virtue of the following:
VIII-3-1(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, TELLEW, John

14

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application IRM LLC is entitled to claim priority of earlier application No. 61/313,039 by virtue of the following:
VIII-3-2(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, HUANG, Shenlin
VIII-3-2(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, LIU, Zuosheng
VIII-3-2(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, TELLEW, John
VIII-3-2(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, WAN, Yongqin
VIII-3-2(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, WANG, Xing
VIII-3-2(i)		IRM LLC is entitled as employer of the inventor, XIE, Yongping

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-3	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application No. 61/313,039 by virtue of the following:
VIII-3-3(i)		NOVARTIS AG is entitled as employer of the inventor, JIN, Xianming
VIII-3-3(i)		NOVARTIS AG is entitled as employer of the inventor, POON, Daniel

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 March 2011 (03.03.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/025927 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/046930

(22) International Filing Date:
27 August 2010 (27.08.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/238,073 28 August 2009 (28.08.2009) US
61/313,039 11 March 2010 (11.03.2010) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **IRM LLC** [US/]; 131 Front Street, Hamilton, HM LX (BM). **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HUANG, Shenlin** [CN/US]; 5768 Cape Jewels Trail, San Diego, California 92130 (US). **JIN, Xianming** [US/US]; 3516 Sleeping Meadow Way, San Ramon, California 94582 (US). **LIU, Zuosheng** [CN/US]; 10280 Camino Ruiz, Apartment No. 45, San Diego, California 92121 (US). **POON, Daniel** [US/US]; 54 Lake Avenue, Piedmont, California 94611 (US). **TELLEW, John** [US/US]; 1340 Caminito Balada, La Jolla, California 92037 (US). **WAN, Yongqin** [CN/US]; 19 Santa Eugenia, Irvine, California 92026 (US). **WANG, Xing** [CN/US]; 16152 Avenida Venusto, No. 4, San Diego, California 92128 (US). **XIE, Yongping** [US/US]; 12596 Brickella Street, San Diego, California 92129 (US).

(74) Agents: **REID, Scott et al.**; Genomics Institute of the Novartis, Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

(54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

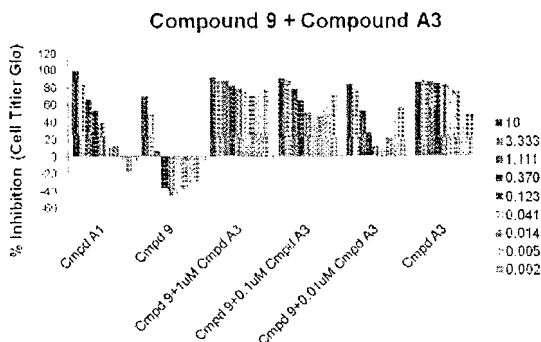
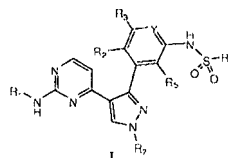


Figure 1



(57) Abstract: The invention provides a novel class of compounds of formula 1, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity, particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of B-Raf.

WO 2011/025927 A1

15

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of priority to U.S. Provisional Patent Applications 61/238,073, filed 28 August 2009 and 61/313,039, filed 11 March 2010. The full disclosures of these applications are incorporated herein by reference in their entirety and for all purposes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0002] The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity, particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of B-Raf.

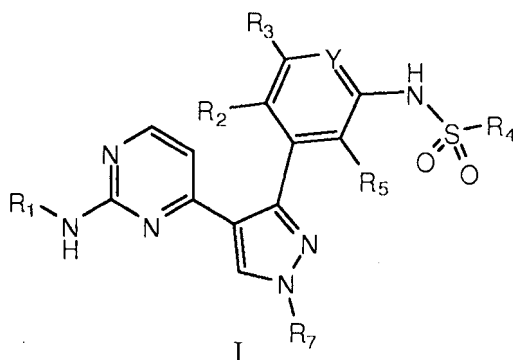
Background

[0003] The protein kinases represent a large family of proteins, which play a central role in the regulation of a wide variety of cellular processes and maintaining control over cellular function. A partial, non-limiting, list of these kinases include: receptor tyrosine kinases such as platelet-derived growth factor receptor kinase (PDGFR), the nerve growth factor receptor, trkB, Met, and the fibroblast growth factor receptor, FGFR3; non-receptor tyrosine kinases such as Abl and the fusion kinase BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bmx and c-src; and serine/threonine kinases such as B-Raf, sgk, MAP kinases (e.g., MKK4, MKK6, etc.) and SAPK2 α , SAPK2 β and SAPK3. Aberrant kinase activity has been observed in many disease states including benign and malignant proliferative disorders as well as diseases resulting from inappropriate activation of the immune and nervous systems.

[0004] The novel compounds of this invention inhibit the activity of B-Raf or mutant forms thereof (for example V600E) and are, therefore, expected to be useful in the treatment of B-Raf-associated diseases.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In one aspect, the present invention provides compounds of Formula I:



[0006] in which:

[0007] Y is selected from N and CR₆;

[0008] R₁ is selected from hydrogen, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b}; wherein each X₁ is independently C₁₋₄alkylene; and X₁ optionally has 1 to 3 hydrogens replaced with a group selected from hydroxy, halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; X₂ is selected from a bond and C₁₋₄alkylene; wherein R_{8a} and R_{8b} are independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, heteroaryl and C₃₋₈heterocycloalkyl; wherein the cycloalkyl, heterocycloalkyl or heteroaryl of R_{8a} or R_{8b} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from amino, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, halo-substituted-C₁₋₄alkyl and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; with the proviso that R_{8b} is not hydrogen when R₁ is selected from -X₁NHC(O)OR_{8b} and -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b};

[0009] R₂, R₃, R₅ and R₆ are independently selected from hydrogen, halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; with the proviso that when R₅ is fluoro and R₁ is selected from hydrogen, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b} and -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b}, R₃ and R₆ are not both hydrogen;

[0010] R₄ is selected from -R₉ and -NR₁₀R₁₁; wherein R₉ is selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl; wherein said alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl of R₉ is optionally substituted with 1 to 3

radicals independently selected from halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; and R₁₀ and R₁₁ are independently selected from hydrogen and R₉;

[0011] R₇ is selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₃₋₅cycloalkyl and C₃₋₅heterocycloalkyl; wherein said alkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R₇ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, hydroxyl, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected derivatives, the tautomers, individual isomers and mixture of isomers thereof; and the pharmaceutically acceptable salts and solvates (e.g. hydrates) of such compounds.

[0012] In a second aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition which contains a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with one or more suitable excipients.

[0013] In a third aspect, the present invention provides a method of treating a disease in an animal in which inhibition of kinase activity, particularly B-Raf activity, can prevent, inhibit or ameliorate the pathology and/or symptomology of the diseases, which method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0014] In a fourth aspect, the present invention provides the use of a compound of Formula I in the manufacture of a medicament for treating a disease in an animal in which kinase activity, particularly B-Raf activity, particularly mutant B-raf (for example V600E), contributes to the pathology and/or symptomology of the disease.

[0015] In a fifth aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of Formula I and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0016] **Figure 1:** Figure 1 illustrates that the addition of a MEK small molecule inhibitor can reverse the induced ERK signaling, cell growth and transformation caused by a Raf small molecule inhibitor.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0017] “Alkyl” as a group and as a structural element of other groups, for example halo-substituted-alkyl and alkoxy, can be either straight-chained or branched. C₁₋₄-alkoxy includes, methoxy, ethoxy, and the like. Halo-substituted-C₁₋₄alkyl means and alkyl group (branched or unbranched) wherein any of the hydrogens can be substituted with a halogen. For example, halo-substituted-C₁₋₄alkyl can be trifluoromethyl, difluoroethyl, pentafluoroethyl, and the like. Similarly, hydroxy-substituted-C₁₋₆alkyl means and alkyl group (branched or unbranched) wherein any of the hydrogens can be substituted with a hydroxyl. For example, hydroxy-substituted-C₁₋₆alkyl includes 2-hydroxyethyl, and the like. Similarly, cyano-substituted-C₁₋₆alkyl means and alkyl group (branched or unbranched) wherein any of the hydrogens can be substituted with cyano.

[0018] “Aryl” means a monocyclic or fused bicyclic aromatic ring assembly containing six to ten ring carbon atoms. For example, aryl may be phenyl or naphthyl, preferably phenyl. “Arylene” means a divalent radical derived from an aryl group.

[0019] “Cycloalkyl” means a saturated or partially unsaturated, monocyclic, fused bicyclic or bridged polycyclic ring assembly containing the number of ring atoms indicated. For example, C₃₋₁₀cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

[0020] “Heteroaryl” is as defined for aryl above where one or more of the ring members is a heteroatom. For example, heteroaryl includes pyridyl, indolyl, indazolyl, quinoxaliny, quinoliny, benzofuranyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzo[1,3]dioxole, imidazolyl, benzo-imidazolyl, pyrimidinyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, thienyl, etc.

[0021] “Heterocycloalkyl” means cycloalkyl, as defined in this application, provided that one or more of the ring carbons indicated, are replaced by a moiety selected

from -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-, wherein R is hydrogen, C₁₋₄alkyl or a nitrogen protecting group. For example, C₃₋₈heterocycloalkyl as used in this application to describe compounds of the invention includes 2H-pyran, 4H-pyran, piperidine, 1,4-dioxane, morpholine, 1,4-dithiane, thiomorpholino, imidazolidin-2-one, tetrahydrofuran, piperazine, 1,3,5-trithiane, pyrrolidine, pyrrolidinyl-2-one, piperidine, piperidinone, 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl, etc.

[0022] “Halogen” (or halo) represents chloro, fluoro, bromo or iodo.

[0023] “pMEK” means phosphorylated Mek.

[0024] “pERK” means phosphorylated ERK.

[0025] “Treat”, “treating” and “treatment” refer to a method of alleviating or abating a disease and/or its attendant symptoms.

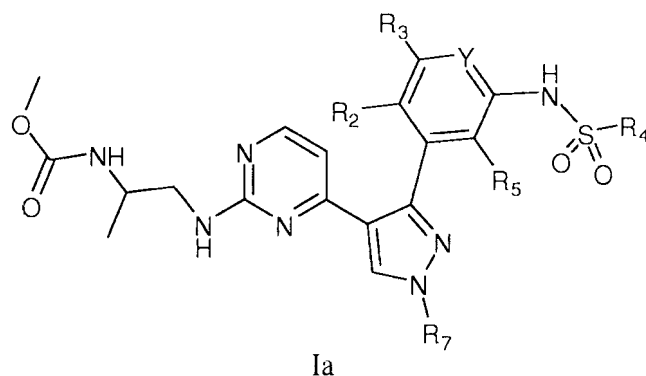
[0026] Compounds of the invention are named using Chemdraw Ultra (Version 10.0) and/or ChemAxon Name Generator (JChem Version 5.3.1.0).

Description of the Preferred Embodiments

[0027] The present invention provides compounds, compositions and methods for the treatment of kinase related disease, particularly B-Raf kinase related diseases; for example, metastatic melanomas, solid tumors, brain tumors such as Glioblastoma multiform (GBM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, gastric cancer, papillary thyroid carcinoma, ovarian low-grade carcinoma, and colorectal cancer.

[0028] In one embodiment, with reference to compounds of Formula I, R₁ is selected from -X₁R_{8a} and -X₁NHC(O)OR_{8b}; wherein each X₁ is independently C₁₋₄alkylene; and X₁ optionally has 1 to 3 hydrogens replaced with a group selected from hydroxy, halo, cyano, C₁₋₄alkyl and halo-substituted-C₁₋₄alkyl; wherein R_{8a} and R_{8b} are independently selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; with the proviso that R_{8b} is not hydrogen when R₁ is -X₁NHC(O)OR_{8b};

[0029] In another embodiment are compounds of Formula Ia:



[0030] in which: Y is selected from N and CR₆; R₂, R₃, R₅ and R₆ are independently selected from hydrogen, halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; with the proviso that when R₅ is fluoro and R₁ is selected from hydrogen, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b} and -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b}, R₃ and R₆ are not both hydrogen; R₄ is selected from -R₉ and -NR₁₀R₁₁; wherein R₉ is selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl; wherein said alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl of R₉ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; and R₁₀ and R₁₁ are independently selected from hydrogen and R₉; and R₇ is selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₃₋₅cycloalkyl and C₃₋₅heterocycloalkyl; wherein said alkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R₇ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, hydroxyl, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy.

[0031] In a further embodiment, R₄ is -R₉; wherein R₉ is selected from C₁₋₃alkyl and C₃₋₈cycloalkyl; wherein said alkyl or cycloalkyl of R₉ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo and halo-substituted-C₁₋₄alkyl.

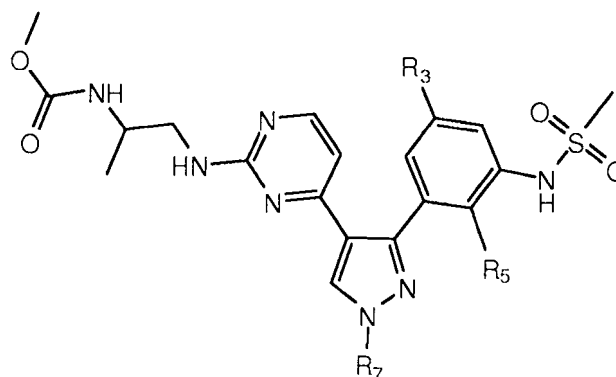
[0032] In a further embodiment, R₂ is selected from hydrogen and fluoro; R₃ is selected from chloro, fluoro and methyl; R₅ is selected hydrogen, from chloro and fluoro; Y is selected from N and CR₆; and R₆ is selected from hydrogen and fluoro.

[0033] In a further embodiment are compounds selected from: methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-5-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-

yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-5-(propane-1-sulfonamido)phenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2,6-difluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoropropane)sulfonamido]phenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-2-methanesulfonamidopyridin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-fluoro-2-methanesulfonamidopyridin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-chloro-3-ethanesulfonamido-4,5-difluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-difluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[1-(propan-2-yl)-3-(2,4,5-trifluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-ethanesulfonamido-2,4-difluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-2-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propyl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(oxan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-[2,4-difluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cyclopropanesulfonamido-2,5-difluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-3-cyclopropanesulfonamido-2-fluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; and methyl N-[(2S)-1-({4-[3-[5-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-

sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate.

[0034] In another embodiment are compounds of Formula Ib:



Ib

[0035] in which: R_3 is selected from chloro, fluoro and methyl; R_5 is selected from fluoro and chloro; and R_7 is selected from ethyl and isopropyl.

[0036] In a further embodiment are compounds selected from: methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-difluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-methanesulfonamido-5-methylphenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-chloro-3-methanesulfonamido-5-methylphenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-chloro-5-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2R)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-dichloro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; and methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate.

[0037] In another embodiment are compounds selected from: N-[5-chloro-3-(4-{2-[(2-cyanoethyl)amino]pyrimidin-4-yl})-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide; N-{5-chloro-3-[4-(2-{2-(dimethylamino)ethyl}amino)pyrimidin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-fluorophenyl}methanesulfonamide; N-(5-chloro-2-fluoro-3-{4-[2-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)methanesulfonamide; and N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-5-chloro-2-fluorophenyl}methanesulfonamide.

[0038] In a further embodiment are compounds selected from the Examples and Tables, *infra*.

[0039] In a further embodiment are intermediate compounds selected from: 3-Bromo-5-chloro-2-fluoroaniline; cyano-(2-methylthio-pyrimidin-4-yl)-acetic acid tert-butyl ester; 1-Isopropyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine; 2-((2-Benzylidene-1-ethylhydrazinyl)methylene)-malononitrile; 1-(3-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 1-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 1-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 1-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one; 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one; 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one; 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine; 4-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine; 4-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine; 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ol; 2-Chloro-4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine; (S)-Methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; (R)-Methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; (S)-tert-butyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; 3-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile; 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-methylpyrimidin-2-amine; N¹-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)-N²,N²-dimethylethane-1,2-diamine; N-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide; 3-Fluoro-4-iodopyridin-2-amine; 3-chloro-4-iodopyridin-2-amine; 3-Bromo-2,5,6-trifluoroaniline; 2,4-Dibromo-3,6-dichloroaniline; 3-bromo-2-chloro-5-methylaniline; 3-bromo-2,5-difluoroaniline; 3-Bromo-5-chloro-2-

fluorobenzoic acid; *Tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate; *tert*-butyl 3-bromo-2-fluoro-5-methylphenylcarbamate; *Tert*-butyl 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; *tert*-butyl 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propane-1-sulfonamide; 2-(2-fluoro-3-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane; 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2-chloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2,5-dichloro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2-chloro-5-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; *tert*-butyl 2-fluoro-5-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine; 2,3,6-trifluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 3-chloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine; 3-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; and 3-methoxy-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline.

[0040] The present invention also includes all suitable isotopic variations of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable salts thereof. An isotopic variation of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature.

Examples of isotopes that may be incorporated into the compounds of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof include but are not limited to isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen and oxygen such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl and ^{123}I . Certain isotopic variations of the compounds of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, for example, those in which a radioactive isotope such as ^3H or ^{14}C is incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. In particular examples, ^3H and ^{14}C isotopes may be used for their ease of preparation and detectability. In other examples, substitution with isotopes such as ^2H may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, such as increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements. Isotopic variations of the compounds of the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof can generally be prepared by conventional procedures using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

[0041] Some Raf inhibitors, in addition to increasing MEK and ERK signaling in wild-type B-Raf cells, also induce cell growth in cancer cell lines and cause transformation and growth in fibroblasts. The induction of downstream signaling has previously been attributed to published Raf pathway feedback loops. However, induction of pMEK and pERK can occur within minutes of Raf inhibitor treatment, even before reported feedback phosphorylation events are seen on B-Raf and C-Raf. The induction of signaling and cell growth both occur in a biphasic pattern, with low compound concentrations (0.01-0.1 μ M) causing maximal induction, and higher compound concentrations (1-10 μ M) causing less profound induction. Such a biphasic pattern is also observed in biochemical assays with purified wild-type B-Raf or C-Raf and is suggestive of a mechanism involving the interaction of two signaling subunits. In addition, Raf dimerization can up regulate pMEK, not through trans-phosphorylation of Raf molecules but presumably by a conformational activation of the kinase. Consistent with that model, Raf inhibitor treatment induces B-Raf/C-Raf dimer formation in cells. In addition, knockdown of A- or B-Raf with siRNA does not abrogate the Raf inhibitor induction of pMEK and pERK, and knockdown of C-Raf only slightly decreases the induction. Notably, knockdown of K-Ras in K-Ras mutant cells also only slightly decreases the induction, implying that this effect is not primarily mediated by Ras. Taken together, the data suggest a model in which inhibitor binding to one Raf molecule induces dimerization and conformational activation of a partner Raf molecule in the dimer. This can explain why wild-type Raf and mutant Ras tumors are insensitive to selective Raf kinase inhibitors and might also have important implications for toxicity, since induction of strong mitogenic signaling could lead to hyper proliferation of normal tissues. Understanding the Raf inhibitor induction mechanism may lead to the design of improved inhibitors.

[0042] The addition of a MEK inhibitor in combination with a Raf inhibitor leads to a significant inhibition of ERK signaling and consequently a decrease in cellular proliferation and transformation. Since MEK inhibitor treatments alone have led to dose limiting toxicities in the clinic, a Raf plus MEK inhibitor combination may represent a superior treatment strategy.

[0043] The present invention also includes combinations of the BRaf inhibitors disclosed in this invention with other agents. In particular, the present invention provides for combinations with MEK1/2 inhibitors. Figure 1 illustrates that the addition of a MEK small

molecule inhibitor can reverse the induced ERK signaling, cell growth and transformation caused by a Raf small molecule inhibitor. For example, a compound of Formula I (compound 9 of the invention, namely: ((S)-methyl 1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(methylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate) can lead to an induction in cellular proliferation, seen as a negative inhibition in Figure 1 of a Cell Titer Glo assay using SW620 cells. The Y-axis shows negative and positive inhibition. Each experiment is shown as a series of 9 serial dilutions between 10 and 0.002 μ M. Compound A1 (N-(4-methyl-3-(1-(6-(4-methylpiperazin-1-ylamino)pyrimidin-4-yl)-1H-imidazol-2-ylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide) is a control, A3 is a MEK inhibitor (PD0325901). Compound 9 is tested in the absence and presence of 1 μ M, 0.1 μ M and 0.01 μ M of MEK inhibitor A3.

Pharmacology and Utility

[0044] Compounds of the invention modulate the activity of kinases and, as such, are useful for treating diseases or disorders in which kinases contribute to the pathology and/or symptomology of the disease. Examples of kinases that are inhibited by the compounds and compositions described herein and against which the methods described herein are useful include, but are not limited to, B-Raf, including mutant forms of B-Raf.

[0045] The mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway mediates the activity of a number of effector molecules which coordinate to control cellular proliferation, survival, differentiation and migration. Stimulation of cells by, for example, growth factors, cytokines or hormones results in the plasma membrane-associated Ras becoming GTP-bound and thereby activated to recruit Raf. This interaction induces the kinase activity of Raf leading to direct phosphorylation of MAPK/ERK (MEK), which in turn phosphorylates the extracellular signal-related kinase (ERK). Activated ERK then phosphorylates a wide array of effector molecules, for example, kinases, phosphatases, transcription factors and cytoskeletal proteins. Therefore, the Ras-Raf-MEK-ERK signaling pathway transmits signals from cell surface receptors to the nucleus and is essential, for example, in cell proliferation and survival. The regulation of this signaling cascade is further enriched by the multiple isoforms of Ras (including K-Ras, N-Ras and H-Ras), Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf/Raf-1), MEK (MEK-1 and MEK-2) and ERK (ERK-1 and ERK-2). Since 10-20% of

human cancers harbor oncogenic Ras mutations and many human cancers have activated growth factor receptors, this pathway is an ideal target for intervention.

[0046] The essential role and the position of Raf in many signaling pathways has been demonstrated from studies using deregulated and dominant inhibitory Raf mutants in mammalian cells as well as from studies employing biochemical and genetic techniques to model organisms. In the past, the focus on Raf being an anti-tumor drug target centered on its function as a downstream effector of Ras. However, recent findings suggest that Raf may have a prominent role in the formation of certain tumors with no requirement of an oncogenic Ras allele. In particular, activating alleles of B-Raf and N-Ras have been identified in ~70% of melanomas, 40% of papillary thyroid carcinoma, 30% of ovarian low-grade carcinoma, and 10% of colorectal cancers. Mutations in K-Ras occur in approximately 90% of pancreatic cancers. Most B-Raf mutations are found within the kinase domain, with a single substitution (V600E) accounting for at least 80%. The mutated B-Raf proteins activate the Raf-MEK-ERK pathway either via elevated kinase activity towards MEK or via activating C-Raf.

[0047] Therefore, development of a kinase inhibitor for B-Raf provides a new therapeutic opportunity for treatment of many types of human cancers, especially for metastatic melanomas, solid tumors, brain tumors such as Glioblastoma multiform (GBM), acute myelogenous leukemia (AML), lung cancer; papillary thyroid carcinoma, ovarian low-grade carcinoma, and colorectal cancer. Several Raf kinase inhibitors have been described as exhibiting efficacy in inhibiting tumor cell proliferation in vitro and/or in vivo assays (see, for example, U.S. Pat. Nos. 6,391,636, 6,358,932, 6,037,136, 5,717,100, 6,458,813, 6,204,467, and 6,268,391). Other patents and patent applications suggest the use of Raf kinase inhibitors for treating leukemia (see, for example, U.S. Patent Nos. 6,268,391, 6,204,467, 6,756,410, and 6,281,193; and abandoned U.S. Patent Application Nos. 20020137774 and 20010006975), or for treating breast cancer (see, for example, U.S. Patent Nos. 6,358,932, 5,717,100, 6,458,813, 6,268,391, 6,204,467 and 6,911,446). Data demonstrates that Raf kinase inhibitors can significantly inhibit signaling through the MAPK pathway, leading to dramatic shrinkage in B-Raf (V600E) tumors.

[0048] The compounds of the present invention inhibit cellular processes involving B-Raf kinase by blocking the signal cascade in these cancer cells and ultimately inducing stasis and/or death of the cells.

[0049] In accordance with the foregoing, the present invention further provides a method for preventing or treating lung carcinoma, prostate cancer, gastric cancer, pancreatic carcinoma, bladder carcinoma, colon carcinoma, myeloid disorders, prostate cancer, thyroid cancer, melanoma, adenomas and carcinomas of the ovary, eye, liver, biliary tract, and nervous system. Further, the present invention further provides a method for preventing or treating any of the diseases or disorders described above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount (*See, "Administration and Pharmaceutical Compositions", infra*) of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For any of the above uses, the required dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired.

Administration and Pharmaceutical Compositions

[0050] In general, compounds of the invention will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the art, either singly or in combination with one or more therapeutic agents. A therapeutically effective amount may vary widely depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and other factors. In general, satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.03 to 30mg/kg per body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, is in the range from about 0.5mg to about 2000mg, conveniently administered, e.g. in divided doses up to four times a day or in retard form. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 1 to 500mg active ingredient.

[0051] Compounds of the invention can be administered as pharmaceutical compositions by any conventional route, in particular enterally, e.g., orally, e.g., in the form of tablets or capsules, or parenterally, e.g., in the form of injectable solutions or suspensions, topically, e.g., in the form of lotions, gels, ointments or creams, or in a nasal or suppository form. Pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention in free

2A

form or in a pharmaceutically acceptable salt form in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent can be manufactured in a conventional manner by mixing, granulating or coating methods. For example, oral compositions can be tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with a) diluents, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine; b) lubricants, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also c) binders, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone; if desired d) disintegrants, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners. Injectable compositions can be aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories can be prepared from fatty emulsions or suspensions. The compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. For example, compounds of the invention can be formulated into a microemulsion pre concentrate (MEPC). Compounds of Formula I can be prepared at 40mg/ml in a mixture of 56% PEG400, 29% cremophor EL and 15% oleic acid. The mixture, without a compound of Formula I, is first prepared by vortexing/shaking. A compound of the invention is added and sonication is used to disperse the powder into the vehicle. The mixture is heated to 80°C in a water bath for about an hour stirring, with sonication, every 15 minutes. This mixture is physically and chemically stable at room temperature for about one week.

[0052] Suitable formulations for transdermal applications include an effective amount of a compound of the present invention with a carrier. A carrier can include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin. Matrix transdermal formulations may also be used. Suitable formulations for topical application, e.g., to the skin and eyes, are preferably aqueous solutions, ointments, creams or

gels well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

[0053] Compounds of the invention can be administered in therapeutically effective amounts in combination with one or more therapeutic agents (pharmaceutical combinations). For example, synergistic effects can occur with other anti-tumor or anti-proliferative agents, for example, mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, anti-androgens, an anti-angiogenesis agent, kinase inhibitor, pan kinase inhibitor or growth factor inhibitor.

[0054] Compounds of the invention can be administered in therapeutically effective amounts in combination with one or more suitable excipients selected from corn starch, potato starch, tapioca starch, starch paste, pre-gelatinized starch, sugars, gelatin, natural gums, synthetic gums, sodium alginate, alginic acid, tragacanth, guar gum, cellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethylcellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, magnesium aluminum silicate, polyvinyl pyrrolidone, talc, calcium carbonate, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, agar-agar, sodium carbonate, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrilin potassium, sodium starch glycolate, clays, sodium stearate, calcium stearate, magnesium stearate, stearic acid, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, sodium lauryl sulfate, hydrogenated vegetable oil, peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, soybean oil, zinc stearate, sodium oleate, ethyl oleate, ethyl laureate, silica, and combinations thereof.

[0055] An embodiment of the invention is a method of claim 12 or 13, further comprising administering to the subject an additional therapeutic agent. The additional therapeutic agent comprises an anticancer drug, a pain medication, an antiemetic, an antidepressant or an anti-inflammatory agent. Further, the additional therapeutic agent is a different Raf kinase inhibitor or an inhibitor of MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, Protein Kinase C, a MAP kinase, a MAPK Kinase, or ERK and is administered to the subject concurrently with a compound of the invention.

[0056] For example, the addition of a MEK inhibitor in combination with a Raf inhibitor leads to a significant inhibition of ERK signaling and consequently a decrease in cellular proliferation and transformation. Since MEK inhibitor treatments alone have led to dose limiting toxicities in the clinic, a Raf plus MEK inhibitor combination represents a superior treatment strategy. Examples of MEK inhibitors are AS703026 (EMD Serono); MSC1936369B (EMD Serono); GSK1120212 (GlaxoSmithKline); AZD6244 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); PD-0325901 (Pfizer); ARRY-438162 (Array BioPharma); RDEA119 (Ardea Biosciences, Inc.); GDC0941 (Genentech); GDC0973 (Genentech); TAK-733 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.); RO5126766 (Hoffmann-La Roche); and XL-518 (Exelixis).

[0057] In another embodiment of the invention are combinations and methods of treating cancer comprising a therapeutically effective amount of a compound of the Summary of the Invention (Raf inhibitor) and at least one MEK protein kinase inhibitor.

[0058] Where the compounds of the invention are administered in conjunction with other therapies, dosages of the co-administered compounds will of course vary depending on the type of co-drug employed, on the specific drug employed, on the condition being treated and so forth.

[0059] The invention also provides for a pharmaceutical combinations, e.g. a kit, comprising a) a first agent which is a compound of the invention as disclosed herein, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and b) at least one co-agent. The kit can comprise instructions for its administration.

[0060] The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time.

[0061] The term "pharmaceutical combination" as used herein means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term "fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term "non-fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a

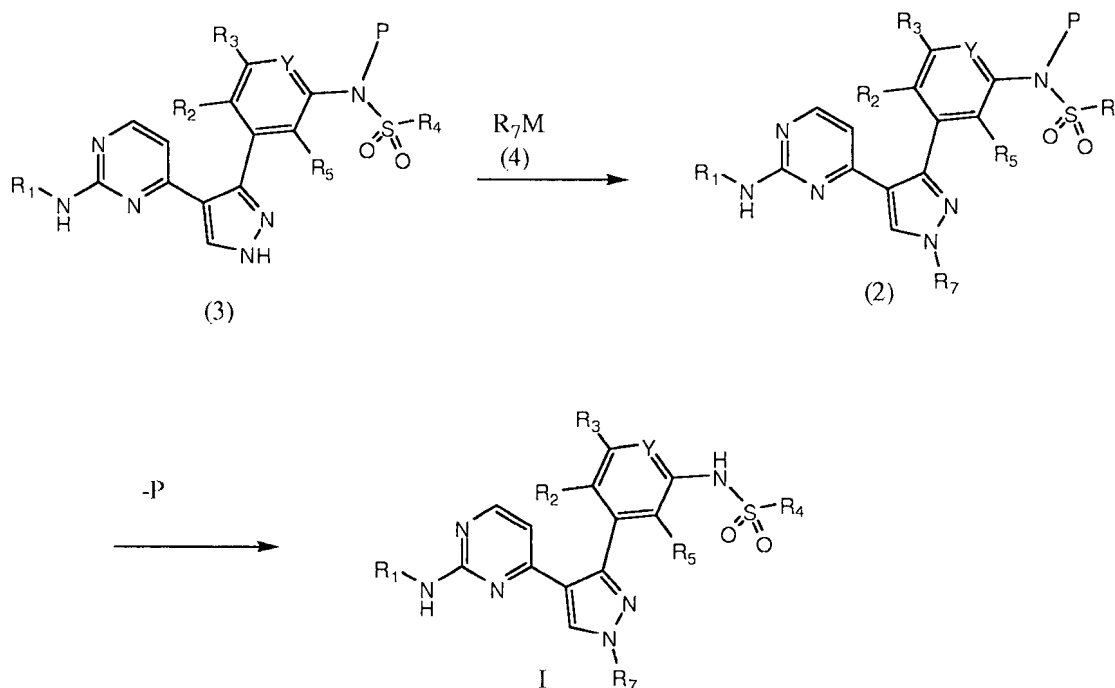
compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the 2 compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of 3 or more active ingredients.

Processes for Making Compounds of the Invention

[0062] The present invention also includes processes for the preparation of compounds of the invention. In the reactions described, it can be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups can be used in accordance with standard practice, for example, see T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

[0063] Compounds of Formula I can be prepared by proceeding as in the following Reaction Scheme I:

Reaction Scheme I

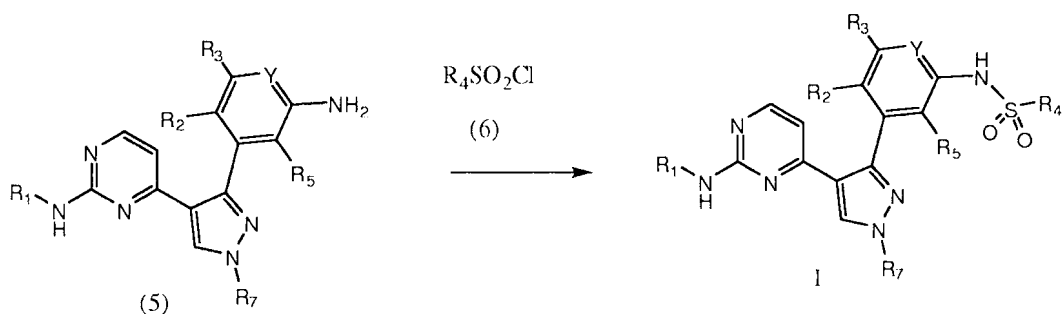


[0064] in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , and Y are as defined in the Summary of the Invention, P is a suitable protecting group (for example, MEM, MOM, SEM, R_4SO_2 , and the like), and M is a leaving group (for example, chloro, bromo, iodo, methanesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, and the like). A compound of Formula I can be synthesized by removal of protecting group P from a compound of Formula 2 (for example, by treatment with a strong acid such as hydrogen chloride in the presence of a protic solvent such as methanol or water when P is MEM, MOM, or SEM; or by treatment with aqueous or methanolic sodium or potassium carbonate, optionally in the presence of a cosolvent such as toluene, when P is a second sulfonyl group R_4SO_2).

[0065] Compounds of Formula 2 can be prepared by reacting a compound of Formula 3 with an alkylating agent of Formula 4 in the presence of a suitable solvent (for example, DMF, DMSO, and the like) and a suitable base (for example, potassium carbonate, sodium hydride, and the like). The reaction proceeds in a temperature range of about 0 °C to about 150 °C and can take up to about 24 hours to complete. The reaction mixture is optionally further reacted to remove any protecting groups.

[0066] Compounds of Formula I can also be prepared by proceeding as in the following Reaction Scheme II:

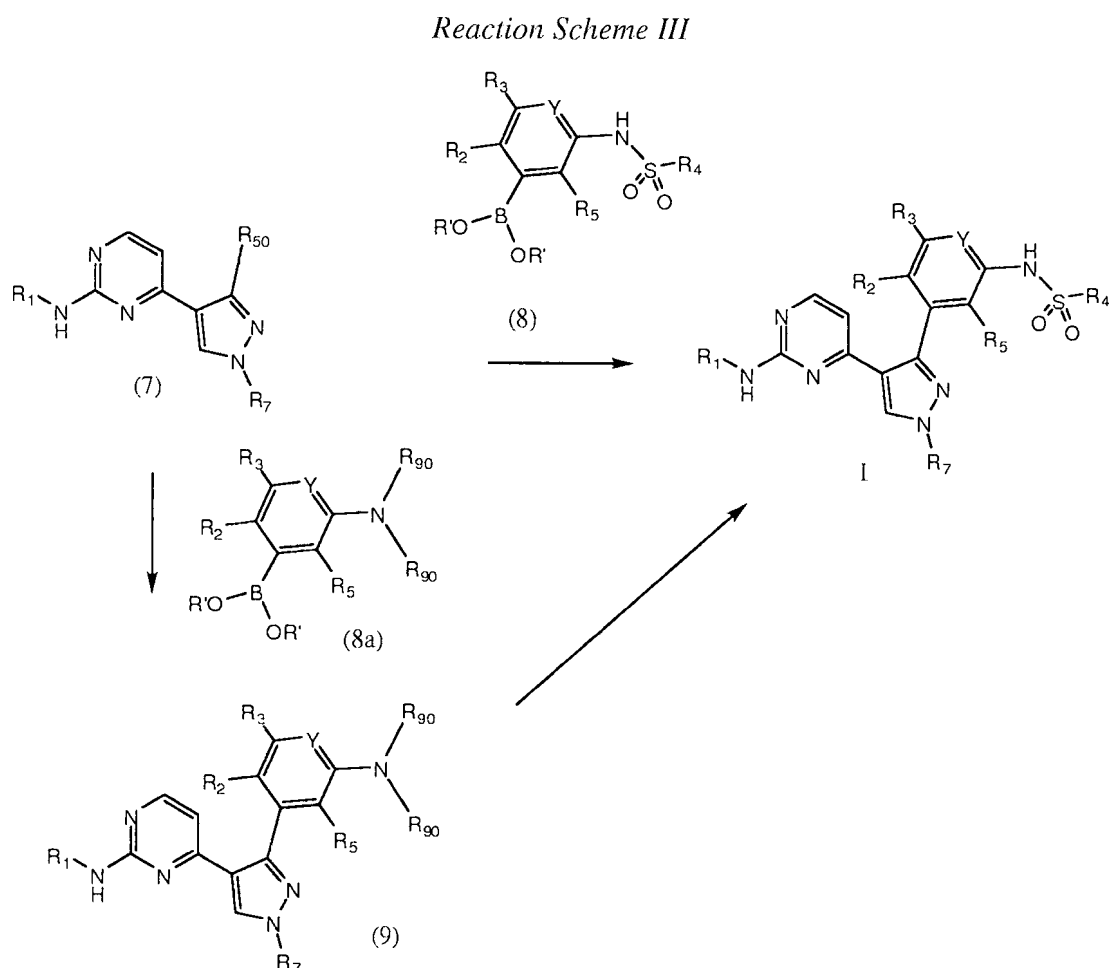
Reaction Scheme II



[0067] in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , and Y are as defined in the Summary of the Invention. A compound of Formula I can be synthesized by reacting a compound of Formula 5 with a sulfonylating reagent of Formula 6 in the presence of a suitable base (for example, pyridine, triethylamine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, and the like) and a suitable solvent (such as pyridine, dichloromethane, 2-methylTHF, and the like). The reaction proceeds in a temperature range of about 0°C to about 100°C and can take up to about 24 hours to complete. The reaction mixture is optionally further reacted to remove

any protecting groups. In some instances, the sulfonylating reagent can react twice to produce a bis-sulfonyl derivative. In this instance, the bis-sulfonyl compound can be converted to a compound of Formula a by treatment with a suitable base (for example, sodium or potassium hydroxide, or sodium or potassium carbonate) in the presence of a protic solvent such as methanol or water, optionally in the presence of a cosolvent such as toluene or 2-methylTHF. The reaction takes place in a temperature range of about 20 °C to about 100 °C and can take up to about 24 hours to complete.

[0068] Compounds of Formula I can also be prepared by proceeding as in the following Reaction Scheme III:



[0069] in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , and Y are as defined in the Summary of the Invention, R_{50} is a leaving group (for example, iodo, bromo, chloro, trifluoromethanesulfonyloxy, and the like), each R' can be, for example hydrogen, methyl, and the like, or the two R' groups can be joined together to form a cyclic boronate ester. The two R_{90} groups

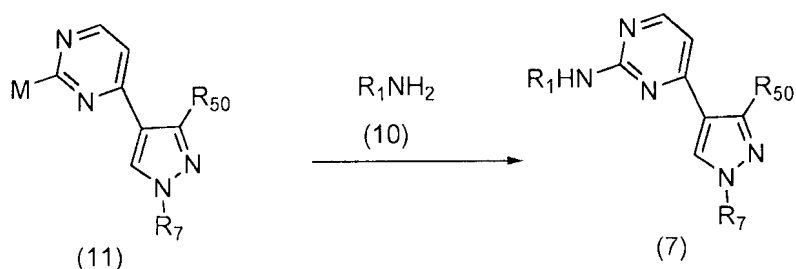
can each be hydrogen, or the two R_{90} groups, taken together, can represent a suitable nitrogen protecting group (for example, one R_{90} can be hydrogen and the other can be BOC). A compound of Formula 1a can be synthesized by reacting a compound of Formula 7 with a compound of Formula 8 in the presence of a suitable transition metal catalyst (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) or $PdCl_2(dppf)$), a suitable solvent (for example, DMF, dioxane, toluene, ethanol, and the like) and a suitable base (for example, anhydrous potassium carbonate or aqueous sodium carbonate solution, and the like). The reaction proceeds in a temperature range of about 20°C to about 120°C and can take up to about 24 hours to complete. The reaction mixture is optionally further reacted to remove any protecting groups.

[0070] A compound of Formula 1 can also be prepared by a similar Suzuki reaction protocol in which the a compound of Formula 7 is reacted with a compound of Formula 8a to generate a compound of Formula 9. Following deprotection of the R_{90} groups, a sulfonylation reaction, as described for Reaction Scheme II, generates a compound of Formula 1a.

[0071] It will be appreciated by one skilled in the art that other organometallic coupling reactions, for example using tin reagents (Stille coupling) or zinc reagents (Negishi coupling), might also be employed in place of the Suzuki coupling reaction using boron reagents described in Reaction Scheme III.

[0072] Compounds of Formula 7 can be prepared by proceeding as in the following Reaction Scheme IV:

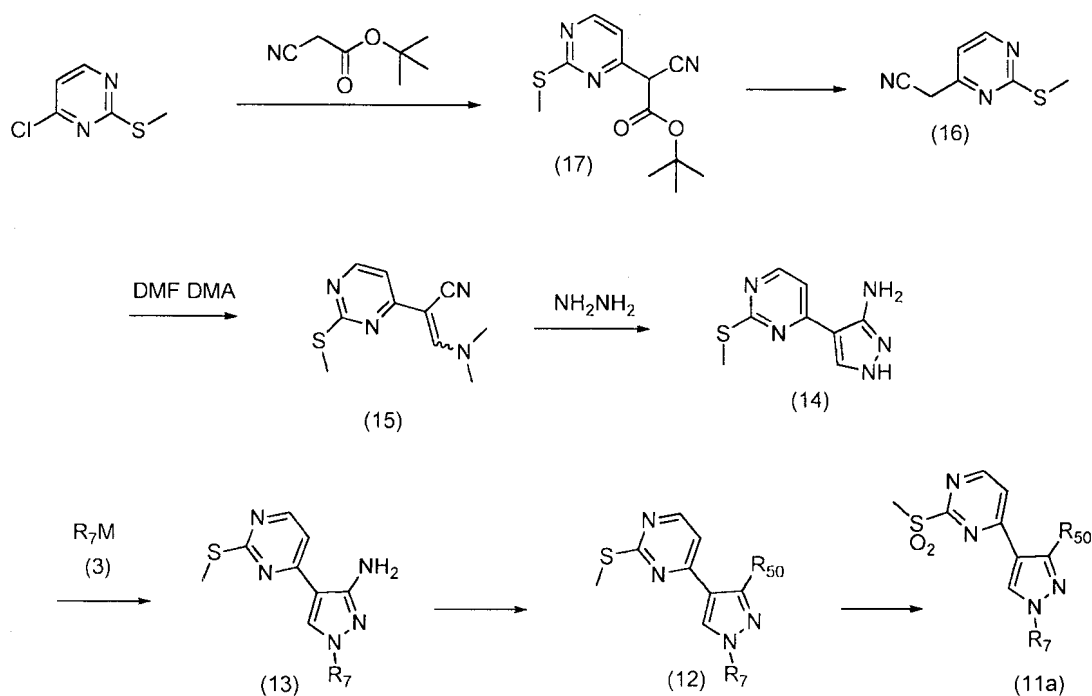
Reaction Scheme IV



[0073] In this instance, M is a leaving group (for example, chloro, bromo, iodo, methanesulfonyl, and the like), R₅₀ is a leaving group (for example, iodo, bromo, chloro, trifluoromethanesulfonyloxy, and the like), and R₇ is as defined in the Summary of the Invention. A compound of Formula 7 can be prepared by reacting an amine compound of Formula 10 with a compound of Formula 11. The reaction is performed in the presence of a suitable base (for example, triethylamine, potassium carbonate, and the like) in a solvent such as isopropanol, DMSO, NMP, or dioxane at a temperature from about 25 to about 120°C. In some instances further transformations of the newly-introduced R₁ group may subsequently be performed to arrive at the final intended R₁ group.

[0074] Compounds of Formula 11a, which are a subset of compounds of Formula 11 in which M is methanesulfonyl, can be prepared by proceeding as in the following Reaction Scheme V:

Reaction Scheme V



[0075] In which R_7 and R_{50} are as defined in the Summary of the Invention. A compound of Formula 11a can be prepared by reacting a compound of Formula 12 with a suitable oxidizing system (for example, m-chloroperbenzoic acid in a solvent of dichloromethane, or Oxone™ in aqueous methanol, and the like), at a temperature of about -78 °C to about 50 °C. The reaction takes up to about 24 hours to complete.

[0076] A compound of Formula 12 in which R_{50} is chloro, bromo, or iodo can in turn be prepared by reacting an amine compound of Formula 13 with a suitable diazotization reagent system (for example, nitrous acid in conjunction with a copper (I) halide salt, isoamyl nitrite in conjunction with copper (I) iodide/methylene iodide, isoamyl nitrite in conjunction with boron trifluoride, iodine, and potassium iodide in acetonitrile, and the like). The reaction takes place at a temperature of about 0 to about 80 °C, and takes from about 1 to about 6 hours to complete.

[0077] A compound of Formula 13 can be prepared by reacting a compound of Formula 14 with a compound of Formula 3, as described for Reaction Scheme I.

[0078] A compound of Formula 14 can be prepared by cyclization of an enaminonitrile compound of Formula 15 with hydrazine or a hydrazine salt in a suitable solvent (for example, ethanol and the like). The reaction takes place at a temperature of about 25 to about 100 °C, and can take from about 1 hour to about 24 hours to complete.

[0079] Alternatively, a compound of Formula 13 can be prepared from a compound of Formula 15 in a one-step procedure by reacting a compound of Formula 15 with a monosubstituted hydrazine R_7NH-NH_2 . The reaction takes place at a temperature of about 25 to about 100°C, and can take from about 1 hour to about 24 hours to complete.

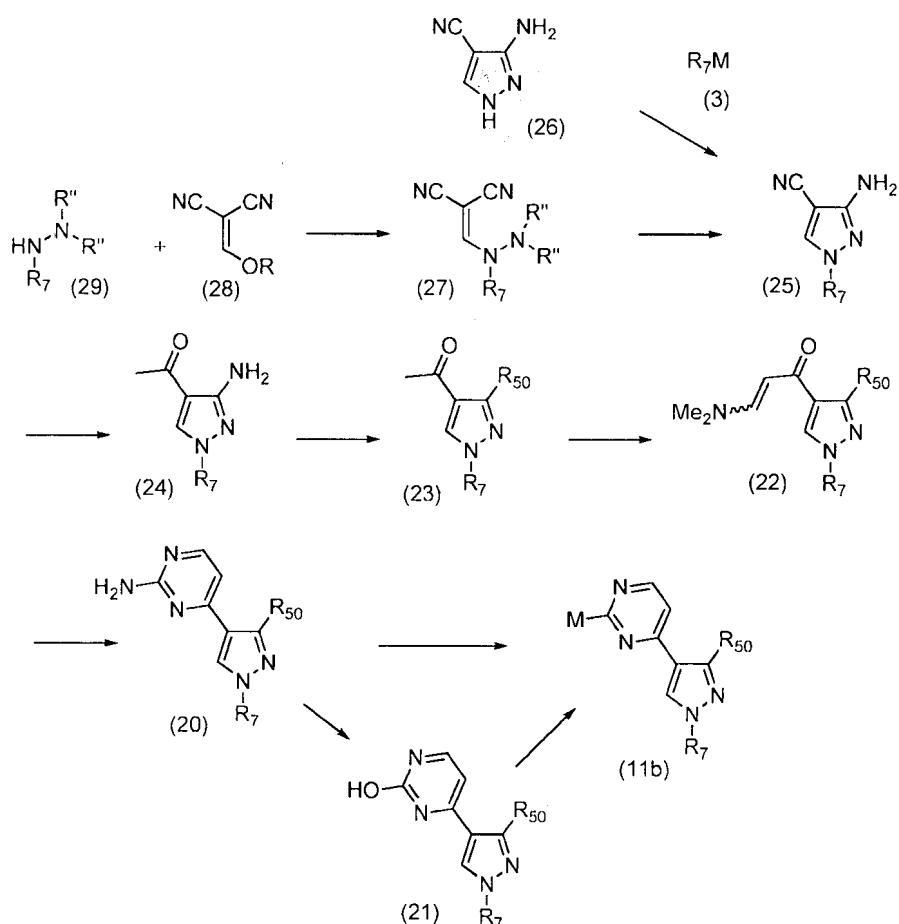
[0080] A compound of Formula 15 can in turn be prepared by reaction of a compound of Formula 16 with DMF DMA or Bredereck's reagent, optionally in the presence of a co-solvent such as DMF, at a temperature of about 50 to about 150°C. The reaction takes about 1 to about 24 hours to complete.

[0081] A compound of Formula 16 can be prepared by treatment of a compound of Formula 17 with a suitable acid (for example, p-toluenesulfonic acid, and the like) in a suitable inert solvent (for example, toluene, and the like). The reaction takes place at a temperature of about 50 to about 120°C, and takes about 1 to about 24 hours to complete.

[0082] Finally, a compound of Formula 17 can be prepared by reaction of 4-chloro-2-(methylthio)pyrimidine with tert-butyl cyanoacetate in the presence of a suitable base (for example, sodium hydride and the like) and a suitable solvent (for example, DMSO and the like), at a temperature of about 25 to about 80 °C. The reaction takes from about 1 to about 24 hours to complete.

[0083] Compounds of Formula 11b, which are a subset of compounds of Formula 11 in which M is a halogen, can be prepared by proceeding as in the following Reaction Scheme VI:

Reaction Scheme VI



[0084] in which R_7 and R_{50} are as defined in the Summary of the Invention. A compound of Formula 11b, in which M is a halogen, can be prepared by reacting a compound of Formula 20 with a suitable diazotization reagent system (for example, nitrous

acid in conjunction with a copper (I) halide salt, sodium nitrite in conjunction with p-toluenesulfonic acid and potassium iodide. The reaction takes place at a temperature of about 0 to about 80 °C, and takes from about 1 to about 6 hours to complete. Alternatively, treatment of a compound of Formula 20 with a diazotization reagent (for example, sodium nitrite and the like) in the presence of a carboxylic acid (for example, trifluoroacetic acid and the like) at 0 to 40 °C for a period of about 0.5 to about 6 hours, followed by treatment with a basic aqueous solution (for example aqueous potassium carbonate solution and the like) provides a compound of Formula 21 (such a compound may exist in tautomeric forms). Subsequent treatment of a compound of Formula 21 with a chlorinating agent (for example, phosphorous oxychloride and the like), optionally in the presence of a base such as N,N-dimethylaniline or DIPEA, and optionally in the presence of an inert solvent such as acetonitrile or toluene, and an additive such as DMF, at a temperature of about 50 to about 110 °C, and for a time of about 1 to about 72 hours, provides a compound of Formula 11b, in which M is chlorine.

[0085] A compound of Formula 20 can in turn be prepared by reaction of a compound of Formula 22 with guanidine or a guanidine salt (for example, guanidinine hydrochloride or guanidine carbonate), optionally in the presence of a base (for example, lithium hydroxide and the like) in a suitable solvent (for example, sec-butanol, NMP and the like), at a temperature from about 50 to about 180 °C, and for a time of about 2 to about 48 hours.

[0086] A compound of Formula 22 can be prepared by reaction of a compound of Formula 23 with DMF DMA or Bredereck's reagent, optionally in the presence of a co-solvent such as DMF, at a temperature of about 50 to about 150°C. The reaction takes about 1 to about 24 hours to complete.

[0087] A compound of Formula 23 in which R₅₀ is chloro, bromo, or iodo can be prepared by reacting an amine compound of Formula 24 with a suitable diazotization reagent system (for example, nitrous acid in conjunction with a copper (I) halide salt, sodium nitrite in conjunction with p-toluenesulfonic acid and potassium iodide, or isoamyl nitrite in conjunction with boron trifluoride-THF, iodine, potassium iodide, and acetonitrile). The reaction takes place at a temperature of about 0 to about 80 °C, and takes from about 1 to about 6 hours to complete.

[0088] A compound of Formula 24 can in turn be prepared by reacting a compound of Formula 25 with an organometallic reagent such as methyllithium, methyllithium-lithium bromide complex, or a methylmagnesium halide reagent, in an inert solvent such as THF, ether, or cyclopropyl methyl ether, at a temperature of about 0 to about 100 °C, followed by treatment with an aqueous quenching solution. The reaction takes from about 2 to about 48 hours to complete.

[0089] A compound of Formula 25 can be prepared by reacting a compound of Formula 26 with a compound of Formula 3, as described for Reaction Scheme I. Alternatively, a compound of Formula 25 can be prepared from a compound of Formula 27, in which the two R'' groups taken together form an acid-labile protecting group (for example, an imine such as benzylidene or a carbamate such as t-butylcarbamate). The reaction is carried out by treatment of a compound of Formula 27 with an aqueous acidic reagent (for example, concentrated hydrochloric acid and the like) in a solvent such as ethanol, at a temperature of about 25 to about 100 °C. Preferably the two R'' groups, taken together, form an imine such as benzylidene.

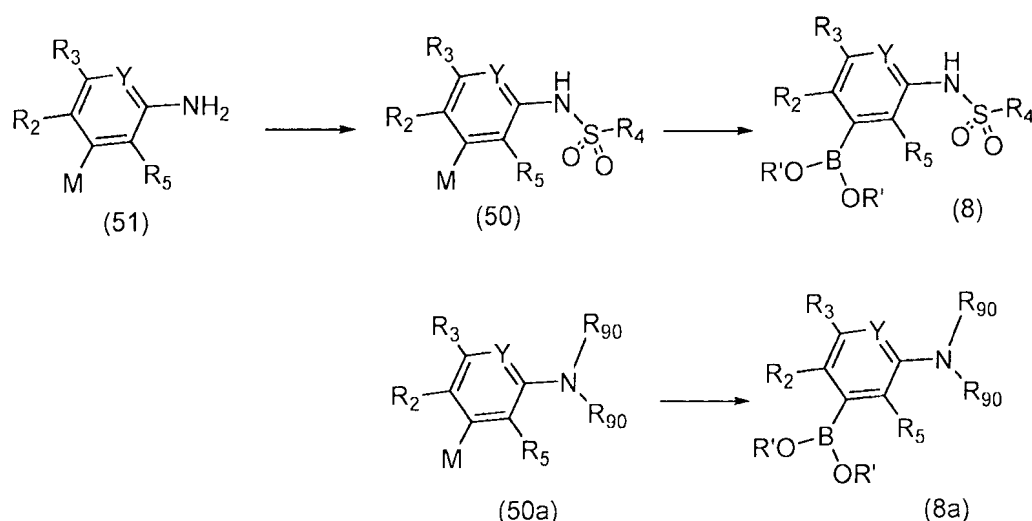
[0090] A compound of Formula 27 can in turn be prepared by reacting a compound of Formula 28 with a compound of Formula 29, in which the two R'' groups taken together form an acid-labile protecting group (for example, an imine such as benzylidene or a carbamate such as t-butylcarbamate). The reaction is performed in a solvent (for example toluene, methanol, or ethanol) at a temperature of about 25 to about 120 °C, optionally in the presence of a catalyst such as DMAP, and takes about 1 to about 24 hours to complete. Optionally, the reaction is performed in an inert solvent (for example, THF and the like) in the presence of a base (for example n-butyllithium and the like) at a temperature of about -80 to about 25 °C, over a time of about 0.5 to about 12 hours.

[0091] A compound of Formula 29 can be prepared by methods known to those skilled in the art. For example, a compound of Formula 29, in which the two R'' groups taken together form a benzylidene group, can be prepared by reaction of benzaldehyde with a mono-substituted hydrazine R_7NHNH_2 , in a solvent such as ethanol or toluene, for about 1 to about 24 hours, and at a temperature of about 25 to about 120 °C. Alternatively, the reaction can be carried out using a mono-substituted hydrazine salt (for example, a

hydrochloride salt or an oxalate salt, and the like), in conjunction with a base (for example sodium acetate or triethylamine).

[0092] Compounds of Formula 8 or Formula 8a can be prepared as described in the following Reaction Scheme VII:

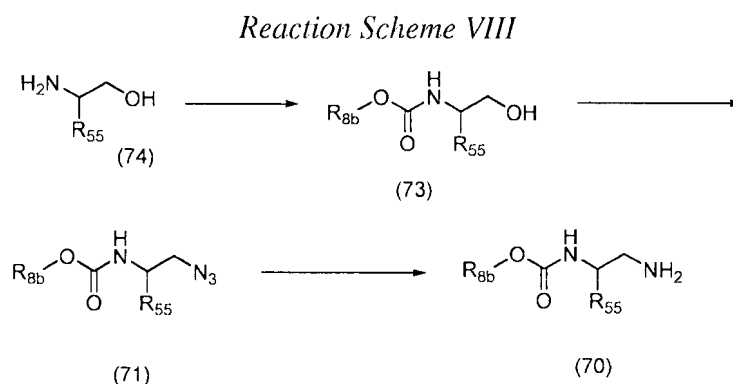
Reaction Scheme VII



[0093] in which R₂, R₃, R₄, R₅, and Y are as defined in the Summary of the Invention, M is a leaving group (for example, iodo, bromo, chloro, trifluoromethanesulfonyloxy, and the like), and each R' can be, for example hydrogen, methyl, and the like, or the two R' groups can be joined together to form a cyclic boronate ester. The two R₉₀ groups can each be hydrogen, or the two R₉₀ groups, taken together, can represent a suitable nitrogen protecting group (for example, one R₉₀ can be hydrogen and the other can be BOC). Compounds of Formula 8 or Formula 8a can be prepared by reaction of a compound of Formula 50 or Formula 50a, respectively, with a diboron compound (for example, *bis*(pinacolato)diboron and the like) in the presence of a suitable transition metal catalyst (for example PdCl₂(dppf)), and a suitable base (for example, potassium acetate and the like) in a suitable solvent (for example, toluene, dioxane and the like). The reaction proceeds in a temperature range of about 20 °C to about 120 °C and can take up to about 24 hours to complete. A compound of Formula 50 can in turn be prepared by sulfonylation of a compound of Formula 51 as described for Reaction Scheme II. It will be appreciated by one

skilled in the art that compounds of Formula 51 or Formula 50a, for example, 3-bromoanilines, or N-BOC-protected 3-bromoanilines, can be prepared by a variety of methods, including, but not limited to, those described further in the Examples below.

[0094] A compound of Formula 70 can be prepared as described in the following Reaction Scheme VIII:



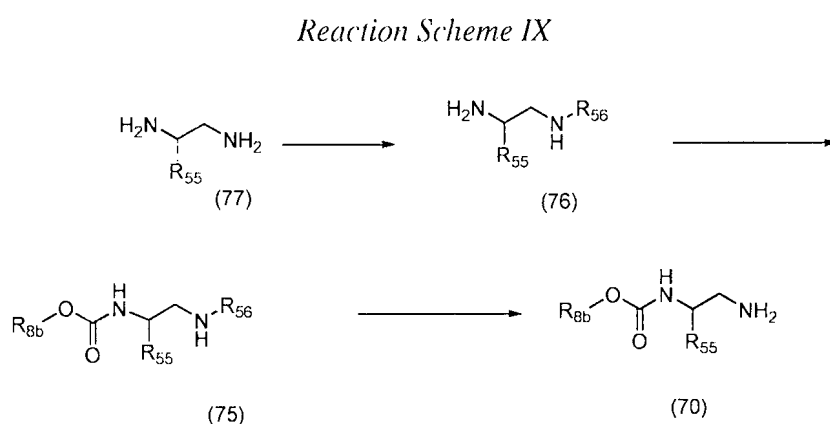
[0095] in which R_{8b} is as defined in the Summary of the Invention and R_{55} is selected from a C_{1-4} alkyl or halo-substituted- C_{1-4} alkyl. A compound of Formula 70 can be prepared by treatment of a compound of Formula 71 with a suitable reducing system (for example, hydrogenation over a palladium catalyst, and the like) in a suitable solvent (for example, ethanol or ethyl acetate) at a temperature of about 25 to about 75°C, over a period of about 0.5 to about 12 hours.

[0096] A compound of Formula 71 can in turn be prepared by a two step process consisting of conversion of the hydroxy group of a compound of Formula 73 to a suitable leaving group, followed by displacement with azide anion. For the first step, suitable reagents include phosphorous tribromide, or methanesulfonyl chloride in combination with a suitable base such as triethylamine. The reactions are carried out in a suitable solvent (for example, dichloromethane, and the like), at a temperature of about 0 to about 50 °C. For the second step, the displacement is carried out with an azide reagent (for example, sodium azide, and the like) in a suitable solvent (for example, DMF or DMSO) at a temperature from about 25 to about 150 °C. The reaction takes from about 1 to about 24 hours to complete. Alternatively, the transformation can be carried out in one step by treatment of a compound of Formula 73 with a phosphine reagent (for example, triphenylphosphine, and the like) and an azodicarboxylate reagent (for example, diethylazodicarboxylate and the like)

in the presence of hydrazoic acid (formed in situ from an azide salt, such as sodium azide, and an acid). The reaction takes place at a temperature of about -80 °C to about 75 °C, and takes about 1 to about 24 hours to complete.

[0097] A compound of Formula 73 can be prepared by treatment of a compound of Formula 74 with a chloroformate (for example, methyl chloroformate and the like) or an alternative alkoxycarbonylation reagent such as di-tert-butyl dicarboxylate. The reaction takes place in an inert solvent (for example, dichloromethane and the like) at a temperature of about -80 to about 25 °C, and takes about 1 to about 12 hours to complete. A base such as triethylamine may optionally be used. The reaction can also be performed in a two-phase system consisting of a solvent such as THF or dioxane, and an aqueous basic solution, such as aqueous sodium bicarbonate solution, at a temperature of about 25°C, for a period of about 2 to about 16 hours.

[0098] A compound of Formula 70 can also be prepared as described in the following Reaction Scheme IX:



[0099] in which R_{8b} is as defined in the Summary of the Invention, R_{55} is selected from a C_{1-4} alkyl or halo-substituted- C_{1-4} alkyl, and R_{56} is a suitable protecting group, for example, benzyloxycarbonyl (CBz). A compound of Formula 70 can be prepared by deprotection of a compound of Formula 75. For example, a compound of Formula 70 can be prepared by treatment of a compound of Formula 75, in which R_{56} is Cbz, with a suitable reducing system (for example, hydrogenation over a palladium catalyst, and the like) in a suitable solvent (for example, ethanol, methanol, MTBE, or ethyl acetate) at a temperature of about 25 to about 75°C, optionally in the presence of an acid such as hydrogen chloride, over

a period of about 0.5 to about 12 hours. Alternatively, the deprotection can be carried out under transfer hydrogenation conditions, using a suitable hydrogen donor such as formic acid, ammonium formate, or 1,4-cyclohexadiene. A compound of Formula 75 can in turn be prepared by reaction of a compound of Formula 76 with a chloroformate (for example, methyl chloroformate and the like) or an alternative alkoxycarbonylation reagent such as di-tert-butyldicarboxylate. The reaction takes place in an inert solvent (for example, dichloromethane and the like) at a temperature of about -80 to about 25 °C, and takes about 1 to about 24 hours to complete. A base such as triethylamine may optionally be used. The reaction can also be performed in a two-phase system consisting of a solvent such as THF or dioxane, and an aqueous basic solution, such as aqueous sodium bicarbonate solution, at a temperature of about 25°C, for a period of about 2 to about 16 hours. A compound of Formula 76 can be prepared by protection of a compound of Formula 77. The protection conditions can be chosen to provide preferentially or substantially the single isomer of Formula 76. Alternatively, conditions can be chosen in which little or no preference for formation of the single isomer of Formula 77 is shown, but in which a compound of Formula 76 can nevertheless be isolated in sufficient purity for further use. Means of obtaining such purity can include crystallization of either the free base or a salt. A compound of Formula 76, in which R₅₆ is Cbz, can be prepared by treatment of a compound of Formula 77 with benzyl chloroformate. The reaction takes place in an inert solvent (for example, dichloromethane and the like) at a temperature of about -80 to about 25 °C, and takes about 1 to about 24 hours to complete. A base such as triethylamine may optionally be used. The reaction can also be performed in a two-phase system consisting of a solvent such as THF or dioxane, and an aqueous basic solution, such as aqueous sodium bicarbonate solution, at a temperature of about 25°C, for a period of about 2 to about 24 hours. A salt of a compound of Formula 77 can be used, in conjunction with a base such as triethylamine or sodium carbonate, as input in place of the free base.

[00100] It will be appreciated by one skilled in the art that a compound of Formula 70 can be either a single enantiomer or a mixture of enantiomers, and that a single enantiomer compound of Formula 70 can be obtained by starting with an appropriate single enantiomer compound of Formula 74 or Formula 77.

[00101] Detailed examples of the synthesis of a compound of Formula Ia can be found in the Examples, *infra*.

Additional Processes for Making Compounds of the Invention

[00102] A compound of the invention can be prepared as a pharmaceutically acceptable acid addition salt by reacting the free base form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid. Alternatively, a pharmaceutically acceptable base addition salt of a compound of the invention can be prepared by reacting the free acid form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic base.

[00103] Alternatively, the salt forms of the compounds of the invention can be prepared using salts of the starting materials or intermediates.

[00104] The free acid or free base forms of the compounds of the invention can be prepared from the corresponding base addition salt or acid addition salt from, respectively. For example a compound of the invention in an acid addition salt form can be converted to the corresponding free base by treating with a suitable base (e.g., ammonium hydroxide solution, sodium hydroxide, and the like). A compound of the invention in a base addition salt form can be converted to the corresponding free acid by treating with a suitable acid (e.g., hydrochloric acid, etc.).

[00105] Compounds of the invention in unoxidized form can be prepared from N-oxides of compounds of the invention by treating with a reducing agent (e.g., sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride, tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (e.g. acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

[00106] Prodrug derivatives of the compounds of the invention can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art (e.g., for further details see Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). For example, appropriate prodrugs can be prepared by reacting a non-derivatized compound of the invention with a suitable carbamylating agent (e.g., 1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate, para-nitrophenyl carbonate, or the like).

[00107] Protected derivatives of the compounds of the invention can be made by means known to those of ordinary skill in the art. A detailed description of techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal can be found in T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[00108] Compounds of the present invention can be conveniently prepared, or formed during the process of the invention, as solvates (e.g., hydrates). Hydrates of compounds of the present invention can be conveniently prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxin, tetrahydrofuran or methanol.

[00109] Compounds of the invention can be prepared as their individual stereoisomers by reacting a racemic mixture of the compound with an optically active resolving agent to form a pair of diastereoisomeric compounds, separating the diastereomers and recovering the optically pure enantiomers. While resolution of enantiomers can be carried out using covalent diastereomeric derivatives of the compounds of the invention, dissociable complexes are preferred (e.g., crystalline diastereomeric salts). Diastereomers have distinct physical properties (e.g., melting points, boiling points, solubilities, reactivity, etc.) and can be readily separated by taking advantage of these dissimilarities. The diastereomers can be separated by chromatography, or preferably, by separation/resolution techniques based upon differences in solubility. The optically pure enantiomer is then recovered, along with the resolving agent, by any practical means that would not result in racemization. A more detailed description of the techniques applicable to the resolution of stereoisomers of compounds from their racemic mixture can be found in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[00110] In summary, the compounds of Formula I can be made by a process, which involves:

- (a) that of reaction schemes I to IX; and
- (b) optionally converting a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable salt;

- (c) optionally converting a salt form of a compound of the invention to a non-salt form;
- (d) optionally converting an unoxidized form of a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable N-oxide;
- (e) optionally converting an N-oxide form of a compound of the invention to its unoxidized form;
- (f) optionally resolving an individual isomer, for example stereoisomer, of a compound of the invention from a mixture of isomers;
- (g) optionally converting a non-derivatized compound of the invention into a pharmaceutically acceptable prodrug derivative; and
- (h) optionally converting a prodrug derivative of a compound of the invention to its non-derivatized form.

[00111] Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or can be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in the Examples hereinafter.

[00112] One of skill in the art will appreciate that the above transformations are only representative of methods for preparation of the compounds of the present invention, and that other well known methods can similarly be used.

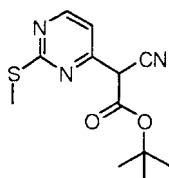
Examples

[00113] The present invention is further exemplified, but not limited, by the following intermediates and examples that illustrate the preparation of compounds of Formula I according to the invention.

[00114] Abbreviations used are as follows: benzyloxycarbonyl (Cbz); *tert*-butoxycarbonyl (BOC); Cell proliferation (CP); dichloromethane (DCM); N,N-diisopropylethylamine (DIPEA); [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) (PdCl₂(dppf)); 1,2-dimethoxyethane (DME); N,N-dimethyl acetamide (DMA); N,N-dimethylaminopyridine (DMAP); N,N-dimethyl formamide (DMF); N,N-dimethyl formamide dimethylacetal (DMF DMA); dimethylsulfoxide (DMSO); ethyl acetate (EtOAc); high pressure liquid chromatography (HPLC); isopropyl acetate (iPrOAc); methanesulfonyl (Ms); 2-methyltetrahydrofuran (2-methylTHF); N-methylpyrrolidinone

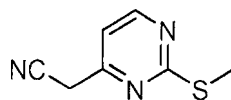
(NMP); tetrahydrofuran (THF); thin layer chromatography (TLC); and para-toluenesulfonic acid (pTsOH).

[00115] Intermediate. Cyano-(2-methylthio-pyrimidin-4-yl)-acetic acid tert-butyl ester



[00116] To a suspension of sodium hydride (7.15 g, 179 mmol, 60% in oil) in DMSO (100 mL) was added tert-butyl cyanoacetate (24.8 g, 170 mmol) at 23 °C. After the evolution of hydrogen ceased, 4-chloro-2-methylthiopyrimidine (13.7 g, 85 mmol) was added. The reaction was heated at 80 °C for 16 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and quenched with ice-cooled saturated ammonium chloride (300 mL). The solid was filtered and washed with water (2×200 mL). 300 mL of hexane was added to the solid and the suspension was heated at 60 °C for 1 h and then cooled to room temperature. The solid was filtered and washed with hexane to afford the title compound; ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 1.52 (s, 9H); MS *m/z*: 266.0 (M + 1).

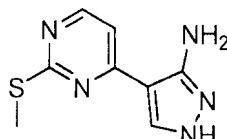
[00117] Intermediate. (2-Methylthio-pyrimidin-4-yl)-acetonitrile



[00118] To a solution of Intermediate cyano-(2-methylthio-pyrimidin-4-yl)-acetic acid tert-butyl ester (5.3 g, 20 mmol) in anhydrous toluene (100 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid (800 mg). The mixture was heated to reflux for 8 h, cooled to room temperature and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N aqueous

sodium hydroxide solution and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (3:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to afford the title compound: ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.56 (*d*, 1H), 7.12 (*d*, 1H), 3.84 (*s*, 2H), 2.57 (*s*, 3H); MS *m/z*: 166.0 (*M* + 1).

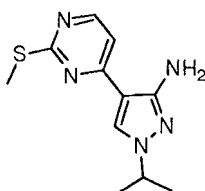
[00119] Intermediate. 4-(2-(Methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine



[00120] Step 1. 3-(Dimethylamino)-2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acrylonitrile. *N,N*-Dimethylformamide dimethyl acetal (30 mL) was added to Intermediate (2-Methylthio-pyrimidin-4-yl)-acetonitrile (2.62 g, 15.7 mmol) and the mixture was heated at 100 °C for 16 h. The cooled reaction mixture was concentrated, and the residue was used without further purification.

[00121] Step 2. 4-(2-(Methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine. A mixture of crude 3-(dimethylamino)-2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acrylonitrile from the previous step (entire amount) and hydrazine monohydrate (2.36 mL, 47 mmol) in anhydrous ethanol (75 mL) was heated at 80 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was separated and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (2 to 5% methanol in dichloromethane eluant) to afford 4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine: ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11.9 (*s*, 1H), 8.3 (*s*, 1H), 7.87 (*s*, 1H), 7.23 (*s*, *br* 1H), 6.43 (*s*, 1H), 5.74 (*s*, 1H), 2.53 (*s*, 3H); MS *m/z*: 208.0 (*M* + 1).

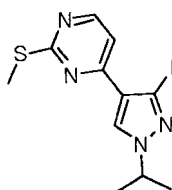
[00122] Intermediate. 1-Isopropyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine:



[00123] Intermediate 4-(2-(Methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine (10.0 g, 40 mmol) was dissolved in THF (200 mL), followed by addition of 2-iodopropane (6.3 mL, 63 mmol) and sodium methoxide (25% weight solution in methanol, 14.3 mL, 63 mmol). The mixture was heated at 50 °C with stirring under a nitrogen atmosphere for 3 d, then was concentrated under vacuum. The residue was taken up in ethyl acetate (200 mL) and washed with aqueous potassium carbonate solution and brine, then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide a brown residue. The residue was chromatographed on silica gel (hexane/ethyl acetate eluant) to provide 1-isopropyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine as a solid; ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 8.23 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.83 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J=2.8 Hz, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS *m/z*: 250.1 (M + 1).

[00124] Similarly prepared were: 1-Ethyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine and 1-Methyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine.

[00125] Intermediate. 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine:

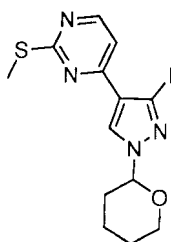


[00126] A mixture of Intermediate 1-isopropyl-4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine (4.0 g, 16.0 mmol), isopentyl nitrite (13.2 g, 112 mmol), and methylene iodide (30 mL) was heated at 100°C for 3 h. Removal of the volatiles under vacuum

provided a dark residue, which was purified by silica gel chromatography (2:1 hexane/ethyl acetate eluant) to afford the title compound as a solid; MS m/z : 361.1 ($M + 1$).

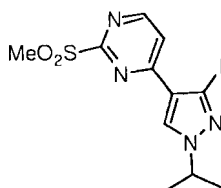
[00127] Similarly prepared were: 4-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine; 4-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine; and 4-(3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine.

[00128] Intermediate. 4-(3-Iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine.



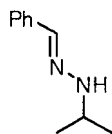
[00129] A solution of 4-(3-iodo-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (270 mg, 0.85 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (32 mg, 0.17 mmol) in 3,4-dihydro-2H-pyran (1 ml) was heated at 60 °C for 5 h. The cooled mixture was diluted with ethyl acetate, and the mixture was washed with water and brine, and then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (10% ethyl acetate in hexanes eluant) to provide the title compound. MS (m/z): 402.7 ($M+1$).

[00130] Intermediate. 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine:



[00131] To a solution of Intermediate 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (4.51 g, 12.5 mmol) in dichloromethane (60 mL) at 0 °C was added m-chloroperbenzoic acid (3.65 g, 77% purity, 16.3 mmol). The mixture was stirred at 0 °C under nitrogen for 3 h, then was diluted with ethyl acetate and washed with aqueous potassium carbonate solution and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to provide 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine as a solid. MS *m/z*: 393.0 (M + 1).

[00132] Similarly prepared were: 4-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine; and 4-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine.

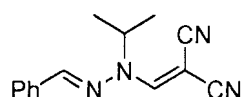


[00133] Intermediate. 1-Benzylidene-2-isopropylhydrazine

[00134] To a round-bottom flask containing anhydrous sodium acetate (8.2g, 0.1 mol) in 125 ml 50% ethanol was added isopropylhydrazine HCl salt (11.1 g, 0.1 mole) and benzaldehyde (10.6 g, 0.1 mole). The mixture was stirred at rt for 20 h. The reaction was extracted with ether (3 x 250 ml). The organic layers were combined and washed with aqueous sodium bicarbonate solution and brine and dried over sodium sulfate. Filtration, concentration, and co-evaporation with toluene (3x) provided the title compound as an oil. MS *m/z*: 163.3 (M + 1).

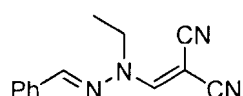
[00135] Similarly prepared were: 1-Benzylidene-2-ethylhydrazine starting from ethylhydrazine oxalate, using methanol and triethylamine in place of ethanol and sodium acetate, respectively; and 1-Benzylidene-2-methylhydrazine starting from methylhydrazine, using methanol as solvent, with no added base.

[00136] Intermediate. 2-((2-Benzylidene-1-isopropylhydrazinyl)methylene)-malononitrile:



[00137] A solution of Intermediate 1-benzylidene-2-isopropylhydrazine (12.9 g, 0.079 mol) in 200 ml anhydrous THF was cooled in a dry ice/acetone bath under an argon atmosphere. To this solution was added n-butyllithium (1.6 M in hexanes, 66ml, 0.106 mol) via syringe. Following completion of the addition, the mixture was stirred at dry-ice temperature for an additional 5 minutes. A solution of 2-(ethoxymethylene)malononitrile (13.6 g, 0.11 mol) in THF (30 ml) was added. The mixture was stirred at dry-ice temperature for 0.5 h, and then was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The quenched reaction mixture was allowed to warm to rt and was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was suspended in ethanol with sonication. The resulting precipitate was collected via filtration and washed with a small amount of cold ethanol to obtain 2-((2-benzylidene-1-isopropylhydrazinyl)methylene)malononitrile as a yellow solid. The mother liquor was concentrated and the residue purified by silica gel column chromatography (1:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to afford additional 2-((2-benzylidene-1-isopropylhydrazinyl)methylene)malononitrile. MS m/z 239.2 ($M + 1$).

[00138] Intermediate. 2-((2-Benzylidene-1-ethylhydrazinyl)methylene)-malononitrile:

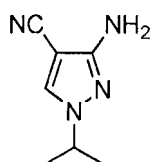


[00139] To a solution of 2-(ethoxymethylene)malononitrile (15.2 g, 0.124 mole) in 100 ml toluene was added Intermediate 1-benzylidene-2-ethylhydrazine (18.4 g, 0.124 mole). The mixture was allowed to stand at room temperature, and a precipitate formed. The reaction mixture was stirred for an additional 16 h. The precipitate was collected on a

filter and washed with a small amount of cold ethanol to obtain 2-((2-benzylidene-1-ethylhydrazinyl)methylene)malononitrile as a solid.

[00140] Similarly prepared was 2-((2-Benzylidene-1-methylhydrazinyl)-methylene)malononitrile.

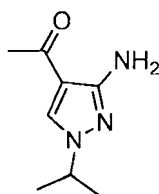
[00141] Intermediate. 3-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile



[00142] A mixture of Intermediate 2-((2-benzylidene-1-isopropylhydrazinyl)-methylene)malononitrile (9.42 g, 40 mmol), concentrated hydrochloric acid (5 ml), and ethanol (50 ml) was heated at reflux for 20 min. The reaction mixture was concentrated and ether (50 ml) was added. The mixture was sonicated, then the upper ether layer was discarded. To the residue was added 20 ml of 5N aqueous sodium hydroxide solution and the mixture was extracted with dichloromethane (3x). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (1:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to afford 3-amino-1-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile as a brown solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 1.31 (d, J=7 Hz, 6H); MS *m/z* 151.2 (M + 1).

[00143] Similarly prepared were: 3-amino-1-ethyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile; and 3-amino-1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile.

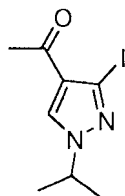
[00144] Intermediate. 1-(3-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone



[00145] To a solution of Intermediate 3-amino-1-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (5.29 g, 36.5 mmol) in 200 ml anhydrous THF at 0 °C was added methylmagnesium bromide solution (3 M in ether, 56.5 ml, 0.17 mol). The reaction mixture was heated at reflux for 4 h. The mixture was cooled to 0 °C and was then quenched with 10% aqueous hydrochloric acid to neutral pH. The reaction was extracted with a large amount of 9:1 dichloromethane/isopropanol. The organic layers were combined and dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product was purified by silica gel column chromatography (1:1 ethyl acetate/hexanes to 9:1 ethyl acetate/methanol eluant) to afford the title compound as a light brown solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.37 (d, J=7 Hz, 6H); MS *m/z* 168.2 (M + 1).

[00146] Similarly prepared were: 1-(3-Amino-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; and 1-(3-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone.

[00147] Intermediate. 1-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone

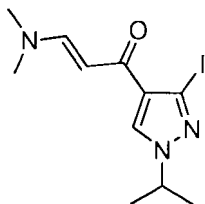


[00148] To a solution of Intermediate 1-(3-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone (3.97 g, 24 mmol) and p-TsOH.H₂O (9.07 g, 48 mmole, 2 eq) in 150 ml of acetonitrile at 0 °C was added dropwise a solution of sodium nitrite (2.97 g, 43 mmole, 1.8 eq) and potassium iodide (8.0 g, 48 mmol, 2.0 eq) in 20 ml water. The mixture was stirred at this temperature for 10 minutes and then allowed to warm to rt and stirred for 3 h. The mixture was concentrated and then diluted with water and neutralized with aqueous sodium carbonate solution to pH 9 to 10. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were washed with sodium thiosulfate solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (1:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to provide the title compound as a light

brown solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (d, $J=7$ Hz, 6H); MS m/z 279.1 ($M + 1$).

[00149] Similarly prepared were: 1-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; and 1-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone.

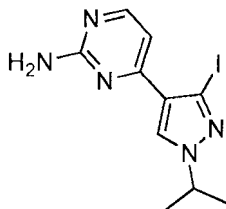
[00150] Intermediate. 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one:



[00151] A mixture of Intermediate 1-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone (5.0 g, 18.0 mmol) and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (50 mL) was heated at 155°C for 20 h. The mixture was concentrated under vacuum to provide the crude title compound. MS m/z 334.0 ($M + 1$).

[00152] Similarly prepared were: 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one; and 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one.

[00153] Intermediate. 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine

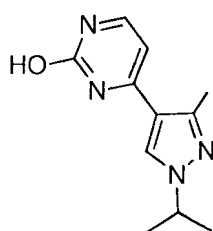


[00154] A mixture of crude Intermediate 3-(dimethylamino)-1-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one (4.0 g, 12.0 mmol), guanidine hydrochloride (2.63 g, 27.6 mmol), lithium hydroxide (635 mg, 27.6 mmol), and sec-butanol (50 ml) was heated with

stirring in a sealed reaction vessel at 110 °C for 20 h. The cooled reaction mixture was concentrated, then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Ethyl acetate was added to the solid residue, and the mixture was sonicated. The solid product was collected on a filter, rinsed with ethyl acetate, and dried to give the title compound as a tan solid. MS m/z 330.0 ($M + 1$).

[00155] Similarly prepared were: 4-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine; and 4-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine.

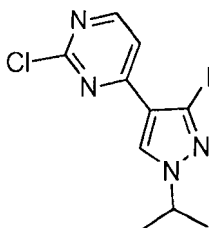
[00156] Intermediate. 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ol



[00157] Sodium nitrite (314 mg, 4.55 mmol) was added in portions to a stirred mixture of Intermediate 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine (500 mg, 1.52 mmol) and trifluoroacetic acid (15 ml) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 1h, then the solvent was removed under vacuum. The crude mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous potassium carbonate solution and brine to provide the title compound as a solid. MS m/z 331.0 ($M + 1$).

[00158] Similarly prepared were: 4-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ol; and 4-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ol.

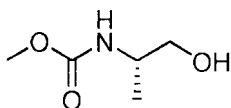
[00159] Intermediate. 2-Chloro-4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine



[00160] A solution of Intermediate 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ol (438 mg, 1.33 mmol) in phosphorous oxychloride (10 ml) was heated at 110 °C for 16 h. The mixture was concentrated under vacuum, then aqueous sodium bicarbonate solution was carefully added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide the title compound as a yellow solid. MS m/z 349.0 ($M + 1$).

[00161] Similarly prepared were: 2-Chloro-4-(3-iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine; and 2-Chloro-4-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine.

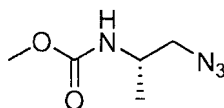
[00162] Intermediate. (S)-Methyl 1-hydroxypropan-2-ylcarbamate



[00163] To a solution of (S)-alaninol (10 g, 130 mmol) and sodium bicarbonate (32.8 g, 390 mmol) in THF-H₂O (1:1, 650 mL) at 0 °C was added dropwise methyl chloroformate (11.4 mL, 143 mmol). The mixture was stirred and allowed to warm to rt over 4 h, and was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution and brine, and was then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give the crude title compound, which was used without further purification. MS m/z 134.1 ($M + 1$).

[00164] Similarly prepared were: (R)-methyl 1-hydroxypropan-2-ylcarbamate, using (R)-alinol in place of (S)-alaninol; and (S)-1,1-Dimethylethyl 1-hydroxypropan-2-ylcarbamate using di-t-butyl-dicarbonate in place of methyl chloroformate.

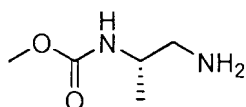
[00165] Intermediate. (S)-Methyl 1-azidopropan-2-ylcarbamate:



[00166] To a solution of Intermediate (S)-methyl 1-hydroxypropan-2-ylcarbamate (2.65 g, 20 mmol) and triethylamine (7.0 ml, 50 mmol) in anhydrous dichloromethane (100 mL) was added methanesulfonyl chloride (1.91 mL, 23.9 mmol). The mixture was stirred at rt for 3 h and was then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N sodium hydroxide solution and brine, and was then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude mesylate product was then dissolved in dry DMF (70 mL) and sodium azide (5.2 g, 80 mmol) was added. The mixture was heated with stirring at 80 °C for 2 h. The cooled reaction mixture was concentrated and the residue was partitioned between ethyl acetate and brine. The organic layer was separated and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (8:1 hexane/ethyl acetate eluant) to afford (S)-methyl 1-azidopropan-2-ylcarbamate. MS m/z 159.1(M + 1).

[00167] Similarly prepared were: (R)-Methyl 1-azidopropan-2-ylcarbamate; and (S)-1,1-dimethylethyl 1-azidopropan-2-ylcarbamate.

[00168] Intermediate. (S)-Methyl 1-aminopropan-2-ylcarbamate

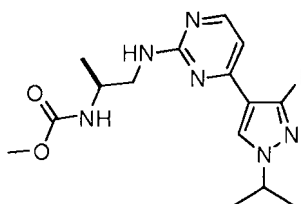


[00169] To a solution of Intermediate (S)-methyl 1-azidopropan-2-ylcarbamate (2.86 g, 18.2 mmol) in ethyl acetate (200 ml) was added 10% palladium on carbon (wet, 286 mg). The flask was degassed and refilled with hydrogen gas (balloon, 1 atmosphere), and the mixture was stirred at rt for 16 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated to give crude (S)-methyl

1-aminopropan-2-ylcarbamate, which was used without further purification. ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 4.79 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 1.14 (d, 3H); MS m/z 133.1 ($M + 1$).

[00170] Similarly prepared were: (R)-Methyl 1-aminopropan-2-ylcarbamate; and (S)-1,1-dimethylethyl 1-aminopropan-2-ylcarbamate.

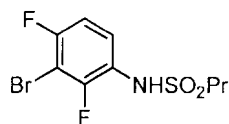
[00171] Intermediate. (S)-Methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate:



[00172] A solution of Intermediate 2-chloro-4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine (1.4 g, 4.01 mmol), (S)-methyl 1-aminopropan-2-ylcarbamate (0.8 g, 6 mmol) and triethylamine (2.8ml, 20 mmol) in isopropanol (30ml) and dioxane (20 mL) was heated in a sealed vessel at 125 °C for 48 hours. The cooled mixture was concentrated under vacuum, and aqueous sodium bicarbonate was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the combined extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude residue was purified by silica gel column chromatography (1:2 hexanes/ethyl acetate eluant) to provide the title compound as a white solid. MS m/z 445.0 ($M + 1$).

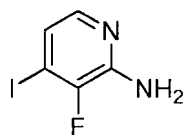
[00173] Similarly prepared were: (R)-Methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; (S)-tert-butyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; 3-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile; 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-methylpyrimidin-2-amine; and N^1 -(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)- N^2,N^2 -dimethylethane-1,2-diamine.

[00174] Intermediate. N-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide



[00175] A solution of 3-bromo-2,4-difluoroaniline (4.16 g, 20 mmol, EP184384), n-propanesulfonyl chloride (4.6 ml, 40 mmol), pyridine (8 ml), DMAP (97 mg), and DCM (100 ml) was stirred at rt for 16 h. Aqueous sodium bicarbonate solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous sodium bicarbonate and brine. The crude product was purified by silica gel chromatography (8:1 to 3:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to give the title compound. MS m/z 313.9 ($M + 1$).

[00176] Intermediate. 3-Fluoro-4-iodopyridin-2-amine



[00177] A solution of 2-amino-3-fluoropyridine (1.0 g, 8.9 mmol) in anhydrous THF (40 ml) was treated dropwise at -78°C with n-butyllithium (1.6 M in hexanes, 13.9 ml, 22.3 mmol). Following the addition, the mixture was stirred at -78 °C for 1 h, then a solution of iodine (10.2 g, 40.1 mmol) in THF (20 ml) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic extracts were washed with sodium thiosulfate, sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (8:1 to 2:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to provide the title compound. MS m/z 238.9 ($M + 1$).

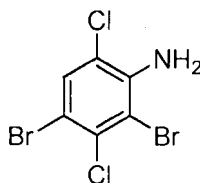
[00178] Similarly prepared was: 3-chloro-4-iodopyridin-2-amine.

[00179] Intermediate. 3-Bromo-2,5,6-trifluoroaniline



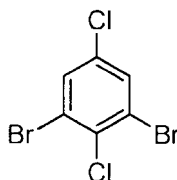
[00180] To a microwave tube was added 1-bromo-2,3,4,5-tetrafluorobenzene (1.0 g) and 28% aqueous ammonium hydroxide (5 mL). The mixture was heated under microwave irradiation at 150 °C for 2 hrs, then the mixture was poured into water and extracted with hexane. The organic layer was separated, dried with MgSO₄, then concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography (9:1 hexanes/ethyl acetate eluant) afford the title compound as a colorless liquid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (m, 1H), 3.95 (br s, 2H) ppm; MS *m/z*: 226, 228 (M+H)⁺.

[00181] Intermediate. 2,4-Dibromo-3,6-dichloroaniline



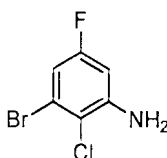
[00182] A mixture of 2,5-dichloroaniline (0.2 g), *N*-bromosuccinimide (0.48 g) and THF (20 mL) was stirred at rt for 2 hrs. The solvent was removed, and the residue was purified by silica gel flash chromatography (8:2 hexanes/ethyl acetate eluant) to afford the title compound. MS *m/z*: 318 (M+H)⁺.

[00183] Intermediate. 1,3-Dibromo-2,5-dichlorobenzene



[00184] A stirred mixture of 2,4-dibromo-3,6-dichloroaniline (5.0 g), *tert*-Butyl nitrite (3.3 g) and EtOH (50 mL) was heated in a sealed tube at 50 °C for 2 hrs. The mixture was concentrated and the residue was purified by silica gel flash chromatography (hexanes eluant) to afford the title compound. MS m/z : 303 (M+H)⁺.

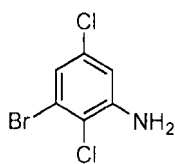
[00185] Intermediate. 3-Bromo-2-chloro-5-fluoroaniline



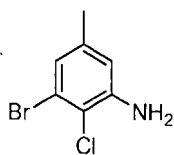
[00186] Step 1. 3-bromo-2-chloro-N-(diphenylmethylene)-5-fluoroaniline. A mixture of 2,6-dibromo-4-fluoro-1-chlorobenzene (865 mg, 3 mmol), benzophenone imine (0.61 ml, 3.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (137 mg, 0.15 mmol), sodium t-butoxide (432 mg, 4.5 mmol), (S)-BINAP (280 mg, 0.45 mmol), and toluene (30 ml) was heated at 80 °C for 16 h. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic phase washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (40:1 to 20:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to provide the title compound as a powder. MS m/z 388.9 (M + 1).

[00187] Step 2. 3-Bromo-2-chloro-5-fluoroaniline. A solution of 3-bromo-2-chloro-N-(diphenylmethylene)-5-fluoroaniline (1.16 g) in THF (20 ml) was treated with 2N hydrochloric acid (1.5 ml, 1 eq) and the mixture was stirred at rt for 2 h. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic phase washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude residue was chromatographed on silica gel (40:1 to 15:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to provide the title compound, contaminated by benzophenone. MS m/z 223.9 (M + 1).

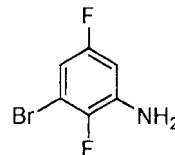
[00188] Similarly prepared were: 3-bromo-2,5-dichloroaniline; 3-bromo-2-chloro-5-methylaniline; and 3-bromo-2,5-difluoroaniline.



3-bromo-2,5-dichloroaniline



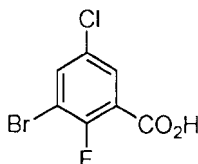
3-bromo-2-chloro-5-methylaniline



3-bromo-2,5-difluoroaniline

[00189]

Intermediate. 3-Bromo-5-chloro-2-fluorobenzoic acid



[00190]

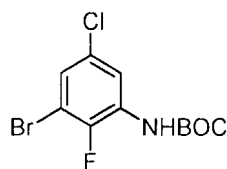
A solution of 2-bromo-4-chloro-1-fluorobenzene (4.31 g, 20 mmol) was added dropwise to a -78 °C solution of LDA in THF (prepared from diisopropylamine (3.38 ml, 24 mmol) and n-BuLi (1.6 M, 13.1 ml, 21 mmol)). The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and then was transferred slowly (~ 30-60 min) via canula to a stirred -78 °C mixture of dry ice and THF (40 ml). The mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and then was allowed to warm to rt (gas evolution). The mixture was concentrated, and was then treated with 50 ml of 1 N sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (discarded). The aqueous layer was acidified with 1N hydrochloric acid, and then was extracted with chloroform (3 x 400 ml). The chloroform extract was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide the crude title compound. The product was contaminated with a small amount of the isomeric product 2-bromo-6-chloro-3-fluorobenzoic acid. ¹H NMR for title compound 3-Bromo-5-chloro-2-fluorobenzoic acid: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, 1H, J = 2.8, 5.6 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 2.8, 5.6 Hz) ppm.

[00191]

Similarly prepared were: 3-bromo-2,6-difluorobenzoic acid; and 3-bromo-2-fluoro-5-methylbenzoic acid.

[00192]

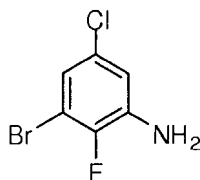
Intermediate. *Tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate



[00193] A solution of crude Intermediate 3-bromo-5-chloro-2-fluorobenzoic acid (2.03 g, 8 mmol), diphenylphosphoryl azide (2.07 mL, 9.6 mmol, 1.2 eq), and DIPEA (1.67 mL, 9.6 mmol, 1.2 eq) in 1:1 *t*-butanol/toluene (25 ml) was heated at 110 °C for 36h. The mixture was concentrated, then partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, and was then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (30:1 to 10:1 hexanes/ethyl acetate eluant) to provide the title compound. MS m/z : 267.8 (M+H)⁺. (M-^tBu).

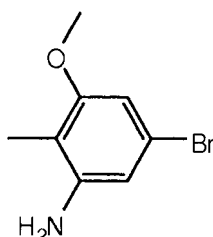
[00194] Similarly prepared were: *tert*-butyl 3-bromo-2,6-difluorophenylcarbamate; and *tert*-butyl 3-bromo-2-fluoro-5-methylphenylcarbamate.

[00195] Intermediate. 3-Bromo-5-chloro-2-fluoroaniline



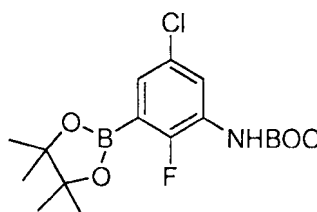
[00196] A solution of *tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate (900 mg, 2.78 mmol) in DCM/THF (1:1, 20 mL) was stirred at rt for 1 h. The reaction mixture was concentrated, then the residue was taken up in ethyl acetate and washed with aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide the crude title compound (736 mg). MS m/z 223.9 (M+1).

[00197] Intermediate. 5-bromo-3-methoxy-2-methylaniline:



[00198] A heterogeneous reaction mixture of 4-bromo-2-methoxy-6-nitrotoluene (500 mg, 2.032 mmol), acetic acid (20 ml), and iron (1135 mg, 20.32 mmol) was stirred at rt for 24 hr. Ethyl acetate was added, then the mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford the title compound. MS m/z : 218.0 (M+H)⁺.

[00199] Intermediate. *Tert*-butyl 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate:

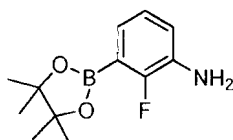


[00200] A mixture of Intermediate *tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate (1.45 g, 4.46 mmol), *bis*(pinacolato)diboron (1.7g, 6.69 mmol), potassium acetate (1.53g, 15.6 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (163 mg, 0.22mmol), and dioxane (100 ml) was heated in a sealed tube at 100 °C for 16 h. The crude reaction mixture was taken up in ethyl acetate and washed with aqueous sodium bicarbonate solution and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude compound was diluted with hot hexane (600 mL), heated to 65 °C for 30 min. then cooled to room temperature. The brown mixture was filtered through Celite and the filter cake was

washed with hexanes. The combined filtrates were concentrated to afford the crude title compound as a yellow oil. MS m/z 233 (M-pinacol-*t*Bu).

[00201] Similarly prepared were: 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; tert-butyl 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propane-1-sulfonamide; 2-(2-fluoro-3-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane; 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2-chloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2,5-dichloro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2-chloro-5-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; tert-butyl 2-fluoro-5-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine; 2,3,6-trifluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 3-chloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine; 3-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 3-methoxy-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline.

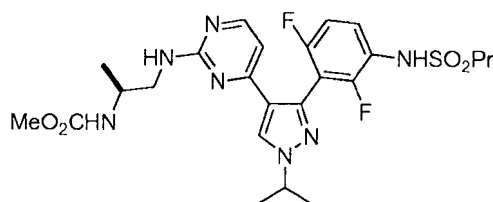
[00202] Intermediate. 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline:



[00203] A mixture of Intermediate 2-(2-fluoro-3-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (500 mg), 10% palladium on carbon (50 mg) and ethyl acetate (20 ml) was stirred under 1 atmosphere of hydrogen for 16 h. The mixture was sparged with nitrogen and filtered. The filtrate was concentrated to provide the title compound, which was used without further purification. MS m/z 237.1 (M + 1).

Example 1

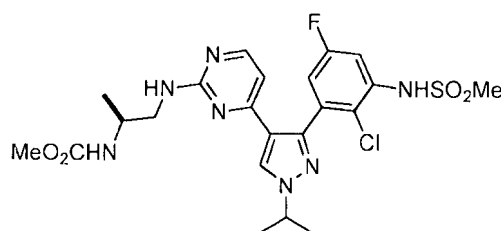
Methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate (Compound 7 in table 1)



[00204] A mixture of crude Intermediate N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propane-1-sulfonamide (854 mg), Intermediate (S)-methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (350 mg, 90% pure), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (90 mg), 2 M aqueous sodium carbonate solution (6 ml), toluene (50 ml), and ethanol (6 ml) was heated at 80 °C for 16 h. The cooled mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (70:1 to 40:1 DCM/methanol eluant) to provide the title compound.

Example 2

Methyl N-[(2S)-1-[(4-[3-(2-chloro-5-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate (Compound 15 in table 1)



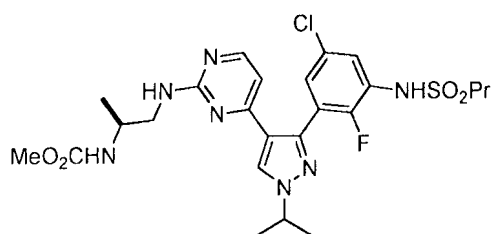
[00205] Step 1. (S)-Methyl 1-(4-(3-(3-amino-2-chloro-5-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. A mixture of crude Intermediate 2-chloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (214 mg), Intermediate (S)-methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (68 mg, 0.14 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)-

palladium(0) (16 mg), 2 M aqueous sodium carbonate solution (3 ml), toluene (18 ml), and ethanol (3 ml) was heated at 85 °C for 16 h. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (60:1 to 40:1 DCM/methanol eluant) to provide the title compound (46 mg) contaminated with (S)-methyl 1-(4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. MS m/z 462.1 (M + 1).

[00206] Step 2. (S)-Methyl 1-(4-(3-(2-chloro-5-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. A mixture of the aniline product of step 1 (46 mg), pyridine (2 ml), triethylamine (1 mL), DCM (4 ml), and methanesulfonyl chloride (23 μ l, 0.3 mmol) was stirred at rt for 16 h. The crude reaction mixture was concentrated, then the residue was taken up in a mixture of toluene (9 ml), ethanol (1 ml), sodium carbonate (2 g), and water (10 ml). The stirred mixture was heated at 85 °C for 16 h. Workup as for Step 1 provided the crude product, which was purified by silica gel chromatography (60:1 to 40:1 DCM/methanol eluant) to provide the title compound.

Example 3

Methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate (Compound 1 in table 1)



[00207] Step 1. (S)-Methyl 1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. A mixture of crude Intermediate *tert*-butyl 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate (2.0 g), Intermediate (S)-methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (600 mg,

1.34 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (150 mg, 0.13mmol), 2 M aqueous sodium carbonate solution (6.7 ml, 13.5 mmol), toluene (80 mL), and ethanol (6 mL) was heated at 80 °C for 16 h. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (80:1 to 60:1 DCM/methanol eluant) to provide the title compound contaminated with triphenylphosphine oxide. MS m/z 562.1 ($M + 1$).

[00208] Step 2. (S)-Methyl 1-(4-(3-(3-amino-5-chloro-2-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. A solution of partially-purified (S)-methyl 1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (1.15 g) in DCM (50 mL) and TFA (20 mL) was stirred at rt for 1h. The solvents were removed, then aqueous sodium bicarbonate solution was added. The mixture was extracted with ethyl acetate, and then the combined organic extracts were washed with sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The product was obtained by silica gel chromatography (60:1 to 40:1 DCM/methanol eluant); MS m/z 462.1 ($M + 1$).

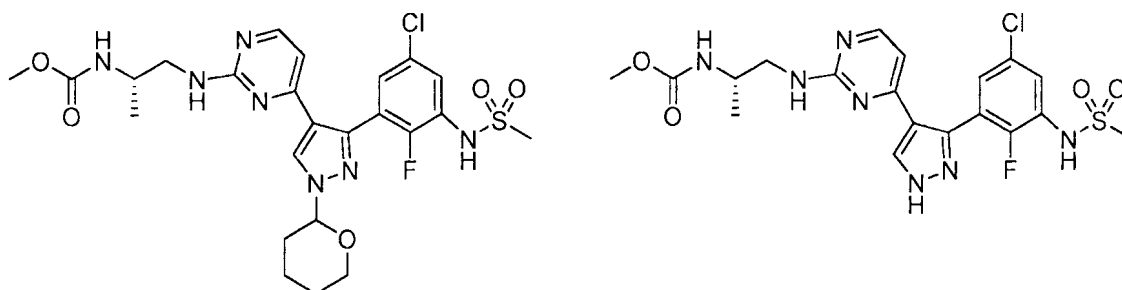
[00209] Step 3. Methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate. A mixture of (S)-methyl 1-(4-(3-(3-amino-5-chloro-2-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (41 mg, 0.09 mmol), triethylamine (1 ml), and DCM (4 ml) was treated with propanesulfonyl chloride (40 mg, 0.27 mmol). The mixture was stirred at rt for 16 h. The crude mixture was concentrated, and the residue was taken up in a mixture of toluene (9 ml), ethanol (1 ml), sodium carbonate (2 g), and water (10 ml). The stirred mixture was heated at 85 °C for 16 h. Workup as for Step 1 provided the crude product, which was purified by silica gel chromatography (60:1 to 40:1 DCM/methanol eluant) to provide the title compound.

Example 4

Methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(oxan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate (Compound 33 in table 1)

and

Methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate (Compound 31 in table 1)



[00210] Step 1. 5-Chloro-2-fluoro-3-(4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline. Prepared according to the procedure of Example 3, step 1, starting from intermediate 4-(3-iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(methylthio)pyrimidine and intermediate 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline. MS m/z 420.0 ($M + 1$).

[00211] Step 2. N-(5-Chloro-2-fluoro-3-(4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)methanesulfonamide and N-(5-chloro-2-fluoro-3-(4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide. To a solution of 5-chloro-2-fluoro-3-(4-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)aniline (233 mg, 0.55 mmol) and triethylamine (2 mL) in dichloromethane (10 mL) was added methanesulfonyl chloride (0.13 mL, 1.66 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 16 h, providing a mixture of the title compounds (LCMS analysis). Ethyl acetate was added and the mixture was washed with water and brine, then the organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide the crude title mixture, which was used without further purification. MS m/z mono-sulfonamide 498.0 ($M + 1$); bis-sulfonamide 576.0 ($M + 1$).

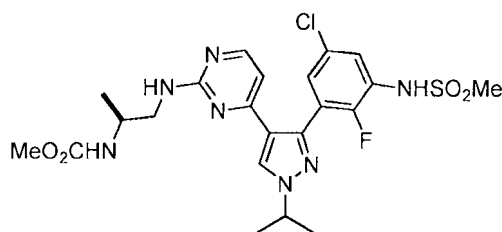
[00212] Step 3. Methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(oxan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate. The crude product mixture from Step 2 was dissolved in THF-H₂O (1:1, 30 mL) and treated at rt with Oxone® (1.68 g, 2.75 mmol). The mixture was stirred at rt for 16

h, then ethyl acetate was added. The organic layer was washed with aqueous sodium bicarbonate solution, water, and brine, then was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The crude residue was dissolved in NMP (5 mL) and treated with intermediate (S)-methyl 1-aminopropan-2-ylcarbamate (146 mg, 1.1 mmol) and sodium carbonate (233 mg, 2.2 mmol). The mixture was heated with stirring at 110 °C for 16 h. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and was then washed with water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (2% methanol in dichloromethane eluant) to provide the title compound.

[00213] Step 4. Methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate. To a solution of methyl (2S)-1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(methylsulfonamido)phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (94 mg, 0.16 mmol) in MeOH (15 mL) was added concentrated hydrochloric acid (0.5 mL). The mixture was stirred at rt for 16 h. Aqueous sodium bicarbonate was added to adjust the pH to 9 and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with aqueous sodium bicarbonate and brine. The crude product was purified by silica gel chromatography (30:1 to 15:1 dichloromethane/methanol eluant) to provide the title compound.

Example 5

Methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate (Compound 9 in table 1)



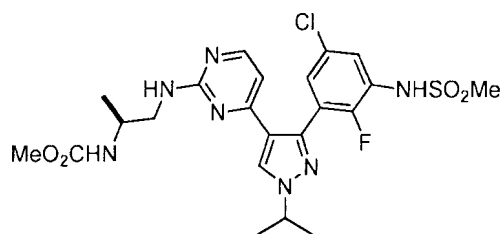
[00214] Methanesulfonyl chloride (0.277 mL, 3.57 mmol) was added to a solution of (S)-methyl 1-(4-(3-(3-amino-5-chloro-2-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-

yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (550 mg, 1.2 mmol) in DCM (30 mL) and pyridine (10 mL), and the mixture was stirred at rt for 16 h. Aqueous sodium bicarbonate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by silica gel chromatography (60:1 to 40:1 DCM/methanol) to provide the title compound. An alternative synthesis is described in example 6, *infra*.

[00215] Also isolated from the reaction mixture were: Methyl N-[(2S)-2-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propyl]carbamate (Compound 32 in table 1); N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-5-chloro-2-fluorophenyl}methanesulfonamide (Compound 30 in table 1).

Example 6

Methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate (Compound 9 in table 1)



[00216] Step 1. 1-Benzylidene-2-isopropylhydrazine. Into a reactor equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and an addition funnel under nitrogen purge were charged isopropylhydrazine hydrochloride salt (712 g, 6.43 mol), sodium acetate (528 g, 6.43 mol), and 50% ethanol (4500 mL). The mixture was stirred at 20 °C for 5 min. Benzaldehyde (683 g, 6.43 mol) was added while maintaining the batch temperature below 23 °C. The mixture was stirred at 20 °C over 20 h. Toluene (6500 mL) was added and stirring was maintained for 5 min. The organic layer was separated. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (4800 mL) was slowly added to the vigorously stirred organic layer (Note: the pH of the aqueous layer was ~8.0). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (3000 mL). Then the organic layer was separated and concentrated under vacuum

(50→20 torr) at 40 °C to give the title compound as a yellow oil (used without further purification).

[00217] Step 2. 2-((2-Benzylidene-1-isopropylhydrazinyl)methylene)-malononitrile. To a flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and an addition funnel under nitrogen purge were charged (ethoxyethylidene)malononitrile (755 g, 6.18 mol), DMAP (150 g, 1.23 mol), and ethanol (6400 mL). The mixture was stirred to give a dark orange solution and an endotherm from 20 °C to 12 °C was observed. 1-Benzylidene-2-isopropylhydrazine (1101 g, crude) was added slowly over 15 min to give an exotherm to 32 °C and an orange suspension. The orange suspension was heated to 50 °C and held at 50 °C for 30 min to give a dark brown suspension. Ethanol (3200 mL) was added to the mixture and the mixture was cooled to 20 °C and held at 20 °C for 1 h. The slurry was filtered and the solid cake was rinsed with ethanol (3000 mL). The solid was collected and dried under vacuum at 40 °C/5 torr for 3 h to furnish the title compound as a yellow solid. HPLC purity >99%.

[00218] Step 3. 3-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile. To a flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, a condenser, and an addition funnel under nitrogen purge were charged 2-((2-benzylidene-1-isopropylhydrazinyl)methylene)-malononitrile (632.6 g, 2.65 mol), MeOH (2.5 L), and conc. (12 N) HCl (329.0 mL, 3.94 mol). The mixture was heated to 63 °C and held at 63 °C for 30 min to give an orange solution. The mixture was cooled to 15 °C. Heptane (4 L) and MTBE (1 L) were added and the mixture stirred for 5 min. Then water (7.5 L) was added in a stream over 30 min at 15 °C to 25 °C. The mixture was stirred 10 min at 25 °C after the water addition was complete. The heptane/MTBE layer was separated. The aqueous layer was washed with a (4:1 v/v) heptane/MTBE mixture (2 x 5 L) by stirring each wash for 10 min at 25 °C. The layers were separated. Solid sodium chloride (1 Kg) was added to the aqueous layer. Saturated aqueous potassium carbonate solution was then added to the aqueous layer slowly to control the CO₂ evolution and to adjust the pH to ~ 9.0. The aqueous layer was then extracted twice with CH₂Cl₂ (1 x 2.2 L, 1 x 800 mL). The combined CH₂Cl₂ layers were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under vacuum (200 torr) at a bath temperature of 30 °C until the residual weight was ~ 1 Kg. Heptane (6.0 L) was slowly added (over ~ 20 min) to the CH₂Cl₂ solution with stirring and a slurry was formed. The mixture was concentrated under vacuum (60 torr) at an internal temperature of 25 °C until the residual volume was ~ 6.2 L. The slurry was cooled to 15 °C and held at this temperature for

10 min. The product was filtered and the solid was washed with heptane (1 L). The solid was dried under vacuum (5 torr) at 30 °C for 4 h to furnish the title compound as a yellow solid.

HPLC purity >99%.

[00219] Step 4. 1-(3-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanone. To a flask fitted with a mechanical stirrer, thermometer, reflux condenser, heating/cooling capacity, addition funnel, and nitrogen inlet/outlet was charged 3-amino-1-isopropyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (274 g, 1.82 mole) and cyclopentyl methyl ether (2600 mL) at 20 °C under nitrogen. The suspension was cooled to -10 °C. 1.5 M Methyllithium/lithium bromide complex in diethyl ether solution (6.0 L, 9.00 mol) was added dropwise over 2.5 h at -10 °C to 0 °C. When the methyllithium addition was complete the reaction suspension was quickly warmed to 5 °C to 10 °C and held in this temperature range for 1 h. The mixture was cooled to 0 °C and 2N HCl (6.0 L) was added dropwise at 5 -10 °C. The (upper) organic layer was separated and extracted with 2N HCl (500 mL). The combined aqueous layers were stirred at rt over 16 h. The mixture was cooled to 15 °C and basified with 50% NaOH (260.0g) to give a pH of ~ 11.0. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (1 x 2.0 L, 1 x 1 L). The combined CH₂Cl₂ layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give a yellow solid (278 g). The solid was dissolved in EtOAc (750 mL) upon heating to 65 °C. The solution was cooled to rt and a slurry was obtained. Heptane (1500 mL) was added slowly over 40 min at rt. The slurry was cooled to -10 °C and held at -10 °C for 30 min. The slurry was filtered and the filter cake was rinsed with heptane (300 mL). The solid was dried under vacuum (5 torr) at 40 °C for 3 h to give the title compound as a light brown solid. HPLC purity >99%. M.P. 136-139 °C.

[00220] Step 5. 1-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanone. A flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and an addition funnel under nitrogen purge was charged with 1-(3-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanone (250.0 g, 1.49 mol) and acetonitrile (3725 mL). The mixture was cooled to -20 °C. BF₃·THF (313.1 g, 2.23 mol) was added dropwise while keeping the internal temp. < -10 °C. Isoamyl nitrite (227.5 g, 1.94 mol) was added dropwise while keeping internal temp. < -10 °C. The mixture was allowed to warm to 10 °C and was stirred at 10 °C for 30 min. The mixture was added in a thin stream to a flask containing a mixture of I₂ (28.5 g, 0.112 mol), KI (371.9 g, 2.24 mol) and acetonitrile (1160 mL) at 10-15 °C with vigorous stirring. The addition caused the evolution of nitrogen gas and a slight exotherm. The mixture was stirred at rt for 30 min. HPLC showed no diazonium intermediate

left. Then sodium bisulfite (157.1 g, 1.51 mol) in 8% sodium chloride solution (4360 mL) was added at 15-20 °C. The mixture was basified with saturated potassium carbonate to pH ~ 8.5. The top acetonitrile layer was separated and concentrated under vacuum to give an oily residue. The oil was dissolved in iPrOAc (2770 mL) and washed with saturated aqueous sodium carbonate solution (1100mL). The iPrOAc layer was separated and concentrated to a residual volume of ~ 1.5 L. A suspension was obtained. To the suspension was added heptane (5.5 L) over 30 min at 20 °C. The suspension was stirred for 10 min at 20 °C after the heptane addition was complete. The slurry was filtered and the solid was rinsed with heptane (1 L) and then dried at 20 °C under vacuum (5 torr) for 16 h to give the title compound. MP: 90-92 °C.

[00221] Step 6. 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-prop-2-en-1-one. To a flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and an addition funnel under nitrogen purge were charged 1-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethanone (640 g, 2.30 mol) and DMF (6.4 L). The resulting orange solution was heated to 120 °C. Bredereck's reagent (598.6 g, 3.43 mol) was added in one portion. The addition caused the batch temperature to decrease to 114 °C and the solution turned darker orange in color. The mixture was stirred at 120 °C for 20 min. The mixture was cooled to rt and then concentrated at 5 mmHg at 60 °C to give an oily residue. The residue was dissolved in iPrOAc (2400 mL) by warming to 74 °C. The mixture was cooled to 35 °C and stirred to obtain a slurry. Heptane (6000 mL) was added at 35 °C to rt over 1 h. The mixture was cooled to -15 °C and filtered and the solid was dried under vacuum at 40 °C for 3 h to give the title compound as a solid. HPLC purity >98%. MP: 106-109 °C.

[00222] Step 7. 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-amine. To a flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, a Dean-Stark trap, and a condenser under nitrogen purge were charged (E)-3-dimethylamino-1-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-prop-2-en-1-one (735 g, 2.2 mol), guanidine carbonate (596 g, 3.3 mol) and NMP (5200 mL). The mixture was heated to 130 °C and held at 130 °C for 5 h. (Note: any low-boiling fractions were collected by the Dean-Stark trap). The mixture was cooled to 80 °C and 15% aq. sodium chloride (7500 mL) was added at 80 °C to 35°C over ~ 1h. The product began to precipitate approximately half way thru the aqueous sodium chloride addition. The mixture was further cooled to rt and held for 30 min. The solid product was collected by filtration and dried

under vacuum at 65 °C for 16 h to give the title compound as a solid. HPLC purity >99%. MP: 167-169 °C.

[00223] Step 8. 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-ol. A flask equipped with a mechanical stirrer and thermometer under nitrogen purge was charged with THF (748.8 mL). 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-amine (300 g, 0.91 mol) was added in portions as a solid while maintaining the internal temperature below 30 °C using a cold water bath. The mixture was stirred at rt for 10 min to obtain a solution. The mixture was cooled to 20 °C and sodium nitrite (79.7g, 1.27 mol) was added in portions over 5 h at 22-28 °C with rapid stirring. (Note: some gas evolution was observed and there was a mild exotherm that was easily controlled using a cool water bath). DCM (12 L) was added and the mixture was warmed to 27 °C. Water (4400 mL) was added (Note: gas evolution at beginning). Saturated potassium carbonate solution (~1500 mL) was added slowly to the mixture to basify to pH ~ 9.0 (Note: A large amount of gas was evolved). To the mixture was added a solution of sodium bisulfite (32 g, 0.30 mol) in water (100 mL). The mixture was stirred at 27 °C for 15 min and the pH was readjusted to ~9.0. The DCM layer was separated and concentrated under vacuum (200-100 mmHg) at a bath temp of 40 °C until the residual weight was ~2300 g (~1750 mL). To the residue was added MTBE (1500 mL) at 20 °C. The mixture was stirred 10 min at 20 °C and was then filtered. The solid was dried 16 h at 30°C under vacuum (5 torr) to give the title compound as an off-white solid. HPLC purity >99%. MP: 216-218 °C.

[00224] Step 9. 2-Chloro-4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidine. To a flask fitted with a stirrer, thermometer, condenser, addition funnel and nitrogen inlet/outlet was charged 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-2-ol (311 g, 942 mmol). To the solid was added acetonitrile (2500 mL) at 20 °C. The mixture was stirred to give a suspension. To the suspension was added DIPEA (246.2 mL, 1.41 mol), followed by DMI² (218.8 mL, 2.83 mol). The resulting suspension was stirred 5 min at 20 °C. To the suspension was added POCl₃ (217 g, 1.41 mol) at 20 -40 °C to give an orange solution. The mixture was warmed to 80 °C and held at 80 °C for 3 h. The mixture was cooled to 10 °C and a solution of ammonium hydroxide (622 mL of 28%) in deionized water (5550 mL) was added slowly over 1.5 h, keeping the temperature below 20 °C. After completion of the ammonium hydroxide addition, the resulting suspension was stirred for 40 min at 10-20 °C. The solid product was collected by

filtration and dried overnight at 40 °C under vacuum (5 torr) to give the title compound as a brown solid. HPLC purity >99%.

[00225] Step 10. (S)-Benzyl 2-(methoxycarbonylamino)propylcarbamate. To a suspension of (S)-1,2-diaminopropane dihydrochloride (50g, 340 mmol) in dichloromethane (500 mL) was added potassium carbonate (1190 mmol). The suspension was stirred and filtered to collect the filtrate. The filtrate was cooled to 0-5 °C and stirred while benzyl chloroformate (51 ml, 357 mmol) was added dropwise. Following completion of the addition, the reaction mixture was stirred for 3 h at 0-5 °C, and was then allowed to warm to rt and was stirred at rt overnight. To this mixture was added dropwise triethylamine (71 ml, 510 mmol) and the mixture was cooled to 0-5 °C. Methyl chloroformate (28 ml, 357 mmol) was added slowly at 0-5 °C and the mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. The mixture was poured into water. The organic volatiles were removed under vacuum. The resulting aqueous slurry was filtered to collect the solids, and the filter cake was then washed with ethyl acetate to provide a white solid (65 g, 92-94% HPLC purity). Multiple recrystallizations from ethyl acetate provided the title compound as a white solid, HPLC purity 99.5%.

[00226] Step 11. (S)-Methyl 1-aminopropan-2-ylcarbamate Hydrochloric Acid Salt. A solution of (S)-Benzyl 2-(methoxycarbonylamino)propylcarbamate in methanol was hydrogenated over a 5% palladium/C catalyst at 50-60 psi. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under vacuum to give a colorless oil. 60g of the colorless oil was dissolved in 200 mL of anhydrous dichloromethane and the solution was cooled to 0-5 °C in an ice-water bath. A solution of HCl in methanol (ca. 75 mL) was added dropwise until the pH of the solution was < 1. The resulting suspension was stirred at 0-5 °C for 30 min, then the solid was collected via filtration. The solid was washed with dichloromethane and then with hexanes to give the title compound as a white solid.

[00227] Step 12. 3-Bromo-5-chloro-2-fluorobenzaldehyde. A solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (327 g, 98%, 2.274 mol) and THF (1.9 L, HPLC grade) was cooled to -75 °C (dry ice-methanol bath) under an argon atmosphere. 1.6 M n-BuLi/hexane solution (1.47 L, 2.35 mol) was added slowly into the mixture at -72 to -67 °C over 1 h. The mixture was stirred at -72 to -67 °C for 30 min to give a pale yellow suspension. 2-Bromo-4-chloro-1-fluorobenzene (435 g, 97%, 2.02 mol) was added slowly into the mixture at -72 to -67 °C over 30 min, and then the mixture was stirred at -72 to -67 °C for an additional 30 min. Dimethylformamide (230 g,

99.5%, 3.14 mol) was added slowly into the mixture at -70 to -65 °C over 30 min and then the mixture was stirred at -70 to -65 °C for 30 min to afford a light brown solution. The cooling bath was removed and then saturated ammonium chloride solution (720 mL) was added into the batch at -60 to -30 °C over 15 min to obtain a hazy mixture. 6 N hydrochloric acid was quickly added into the mixture at -30 to 10 °C over 15 min to pH 1 and then ethyl acetate (2.0 L) was added at 10 to 20 °C. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (1 x 300 mL). The combined organic extracts were washed with water (1 x 800 mL) and brine (1 x 500 mL), dried over magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum (60-65 °C) to give the title compound as a tan viscous oil, which solidified upon standing after several hours. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.76-8.30 (m, 2H), 10.0-10.8 (br s, 1H); MS *m/z* 238.0 (M+1).

[00228] Step 13. 3-Bromo-5-chloro-2-fluorobenzoic acid. A stirred mixture of 3-bromo-5-chloro-2-fluorobenzaldehyde (415 g), tert-butanol (1.2 L) and water (1.2 L) was warmed to 30 °C and then potassium permanganate (335 g, 2.12 mol) was added (5 portions) into the batch at 40-45 °C over 1 h. The dark purple contents were heated in a step-wise fashion at 45-50 °C for 30 min, 50-55 °C for 30 min and 55-60 °C for 30 min to afford a purple-brown suspension. The reaction mixture was allowed to cool to 20 °C, then saturated sodium sulfite solution was added at 22-27 °C, until a negative peroxide test was obtained. Warm water (2.5 L, ~50 °C) and saturated sodium carbonate solution (100 mL) were added sequentially into the mixture over 15 min. The dark suspension was filtered through a 1 cm celite bed, and the filter cake was washed with warm water (4 x 1 L, ~50 °C). The combined filtrate was acidified with 6 N hydrochloric acid solution to pH 1 to obtain a yellow oily suspension. Ethyl acetate (3 L) was added into the mixture and the mixture was stirred for 10 min. The (upper) organic layer was washed with water (1.2 L), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum (60-65 °C) to give a thick yellow suspension. Hexane (700 mL) was added into the residue and the suspension was cooled to 5-10 °C. The solid was collected by filtration, and the filter cake was dried under vacuum (65 °C) overnight to give the title compound as a yellow solid. mp 150-152 °C; HPLC purity (225 nm): 97.5%; ¹H NMR (d₆-DMSO): δ 7.82 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.82 (br s, 1H); MS *m/z* 254 (M+H).

[00229] Step 14. *Tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate. A mixture of 3-bromo-5-chloro-2-fluorobenzoic acid (243 g, 97.5%, 0.935 mol), triethylamine (105 g,

99.5%, 1.02 mol), and tert-butanol (1.4 L) was heated to 74 °C. A solution of diphenylphosphoryl azide (260 g, 97%, 0.916 mol) in toluene (960 mL) was added slowly into the mixture at 75-79 °C over 1 h (gentle refluxing). The mixture was heated slowly to 83 °C over 30 min and maintained at 83-84 °C (gentle refluxing) for 1 h. The contents were concentrated under vacuum (65-70 °C) to a viscous oil. Toluene (2 L) and water (1.5 L) were added sequentially into the batch and the mixture was then stirred at 35 °C for 15 min. The aqueous layer was discarded. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution (400 mL) and water (400 mL). The organic layer was concentrated under vacuum (60-65 °C) to ~350 mL residue (~94% purity). 10% ethyl acetate/hexane (~1.2 L, v/v) was added into the batch and the mixture was then heated at 50 °C for 15 min to give a light yellow homogenous solution. Ethyl acetate/hexane solution was transferred onto a premade silica gel (1.8 kg, 70-200 mesh)/hexane bed on a 4-L Pyrex Büchner funnel (with coarse fritted discs, 40-60 µm, 16 cm diameter, 18 cm height). t-Butyl carbamate product was eluted (by gravity) slowly with 3-5% ethyl acetate/hexane (total volume ~5 L, v/v) to collect the title compound as an off-white solid. mp 87-88 °C; HPLC purity (225 nm): 97-98%; ¹H NMR (d₆-DMSO): δ 1.48 (s, 9H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 9.42 (s, 1H); MS *m/z* 325 (M+H).

[00230] Step 15. (S)-Methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. To a 4-neck flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and a condenser under nitrogen purge were charged 2-Chloro-4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidine (300.0 g), (S)-methyl 1-aminopropan-2-ylcarbamate hydrochloric acid salt (174.3 g), sodium carbonate (365.7 g) and DMSO (2400 mL). The mixture was heated with stirring for 18 h at an internal temperature of 90 °C. The mixture was cooled to 40 °C. Toluene (3870 mL) was added at 37- 43 °C with stirring. Water (7200 mL) was added at 37- 43 °C. The Toluene layer was separated at 37- 43 °C. To the Toluene layer was added 15 % aqueous sodium chloride I solution (3870 mL) and the pH of the aq. layer was adjusted to a pH ~ 5.0 by the addition of 10% aqueous citric acid solution at 37 - 43 °C. The pH adjustment required ~20 mL of 10% aqueous citric acid. The toluene layer was then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2880 mL) at 37 - 43 °C. The toluene layer containing the title compound was used as input in step 17.

[00231] Step 16. *Tert*-butyl 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate. To a flask equipped with a mechanical stirrer,

thermometer, condenser, and heating mantle under nitrogen purge were charged *tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate (33.0 g), *bis*(pinacolato)diboron (447.0 g), potassium acetate (405.6 g) and toluene (2700 mL). The mixture was stirred at rt for 15 min and PdCl₂(dppf) (50.4 g) was added. The mixture was then heated to 108 ± 2 °C. (Note: The mixture turned dark at 50 - 60 °C) A solution of *tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate (414 g) in toluene (1770 mL) was added at 108 ± 2 °C over 70 min. The mixture was held at 108 ± 2 °C for 15 h. The mixture was cooled to rt under nitrogen flow and then was filtered through celite. The filtrate containing the title compound was used as input in step 17.

[00232] Step 17. (S)-Methyl 1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. To a flask was charged (S)-methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (3870 ml toluene solution, ~382 g, 0.861 mol) and *tert*-butyl 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate (4470 ml toluene solution, ~467.0 g, 1.26 mol). To the resulting brown solution was added a solution of sodium carbonate (349.8 g, 3.30 mol) in water (1400 mL). To the mixture was added PdCl₂(dppf) (34.5 g, 0.047 mol). The mixture was warmed to 80 °C with stirring and was held at this temperature for 2 h. The mixture was cooled to 40 °C and filtered thru celite. The layers in the filtrate were separated. The toluene layer containing the title compound was used directly as input in step 18.

[00233] Step 18. (S)-Methyl 1-(4-(3-(3-amino-5-chloro-2-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. To a flask was charged (S)-methyl 1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (~7.3 L toluene solution, ~483.3 g, 0.86 mol) at 20 °C under a nitrogen atmosphere. To the solution was added 12N HCl (574.3 mL, 6.95 mol) over ~20 min while maintaining the temperature below 25 °C. The HCl addition caused an exotherm from 19 °C to 24 °C. The mixture was stirred at 20 -23 °C for 1 h. To the reaction mixture was added water (3100 mL). The mixture was stirred 10 min at 20 °C. The aqueous layer was separated and washed with 2-methylTHF (3100 mL). To the aqueous layer was slowly added saturated aqueous potassium carbonate solution (~778 mL). The pH of the aqueous layer was ~ 8.5. The aqueous layer was extracted with 2-methylTHF

(3825 mL). The 2-methylTHF layer was concentrated under vacuum (60 mmHg, 40 °C). The residue was diluted with 2-methylTHF (~3800 mL) to provide a solution of the title compound, which was used directly as input in step 19. HPLC purity: 95%.

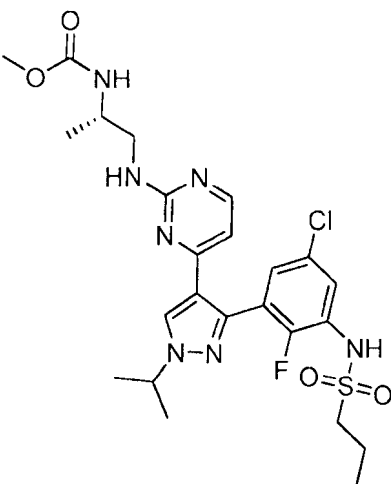
[00234] Step 19. (S)-Methyl 1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(N-(methylsulfonyl)methylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate. To a flask was charged (S)-methyl 1-(4-(3-(3-amino-5-chloro-2-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (~3.8 L methylTHF solution, ~396.5 g, 0.86 mol) at 20 °C. To the solution was added triethylamine (435.0 g, 4.3 mol). The solution was cooled to 0 to -5 °C. To the solution was added methanesulfonyl chloride (246.0 g, 2.15 mol) dropwise with stirring over 20 min at 0 to -5 °C. The mixture was allowed to warm to 18-20 °C and was held at this temperature for 20 min. To the reaction mixture was added water (2115 mL) over 30 min at 18-20 °C. The mixture was stirred 10 min at 20 °C after the addition was complete. Then the pH was adjusted to between 6.0 and 6.5 with 2N HCl (~1230 mL). The pH was then adjusted to 7 - 7.5 using saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was stirred 10 min @ 20 °C. The layers were separated. The 2-methylTHF layer containing the title compound was used directly in step 20.

[00235] Step 20. Methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate. To a flask was charged (S)-methyl 1-(4-(3-(5-chloro-2-fluoro-3-(N-(methylsulfonyl)methylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate (~3.8 L methylTHF solution, ~531.5 g, 0.86 mol). To the solution was added 3N aqueous sodium hydroxide (1782.8 mL, 5.34 mol) at 15-20 °C with stirring. The mixture was vigorously stirred at 20-23 °C over 30 min and the stirring was stopped. The aqueous layer was discarded. 2N HCl (~410 mL) was added to the organic layer to adjust the pH to 6.0-6.5, then saturated aqueous sodium bicarbonate solution (~300 mL) was added to adjust the pH ~8.5. The aqueous layer was discarded. The organic layer was washed with 15% aqueous sodium chloride solution (2000 mL). The organic layer was concentrated under vacuum (80 torr) at a bath temperature of 45 °C to give a brown solution (780 g). The solution was diluted with 2-methylTHF (3500 mL), and then a suspension of PICA HP 120N activated carbon (90 g, CDH858) in 2-methylTHF (1 L) was added. The resulting black suspension was warmed to 60 °C and held at 60 °C for 16 h. After the 16 h hold the Pd content

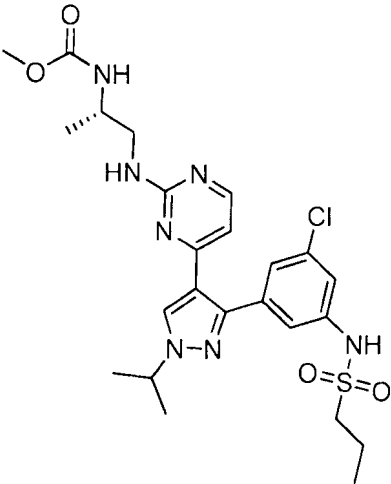
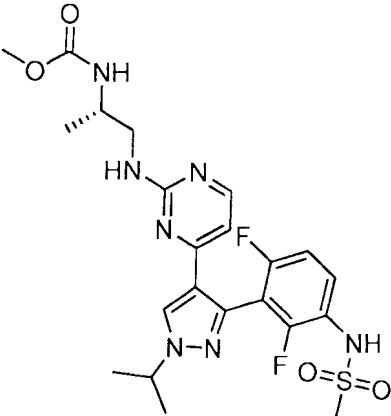
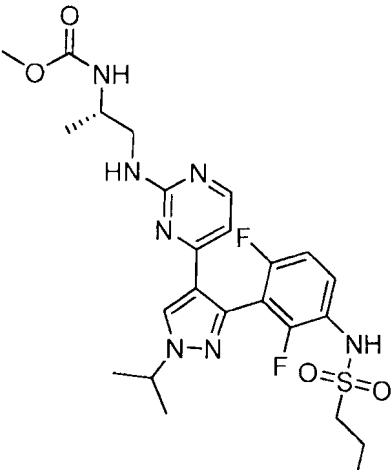
was 309 ppm. The mixture was cooled to 20 °C and filtered through a pad of celite (prewetted with 2-methylTHF). The reaction flask was rinsed with 2-methylTHF (500 mL). This rinse was then poured thru the filter cake of PICA/celite. To the filtrate was added PL-TMT resin (90 g). The resulting suspension was heated with stirring to 60 °C and held at this temperature for 4 h. After 4h at 60 °C the Pd content was 2.3 ppm. The mixture was cooled to 20 °C and stirred overnight at 20 °C. The mixture was filtered through a pad of celite (prewetted with 2-methylTHF). The filtrate was concentrated under vacuum (100 - 80 torr) at 40 - 45 °C to give an orange oil. This residual oil was dissolved in 3 L of 200 proof ethanol by warming to 78 °C. The resulting clear orange solution was then cooled to 20 °C over 3h, and a precipitate formed. The mixture was then cooled to 0 °C and held 1 h at 0 °C. The mixture was filtered and the filter cake was washed with ethanol (300 mL). The solid was dried 14 h at 40 °C to give the title compound; MP: 186 -189 °C.

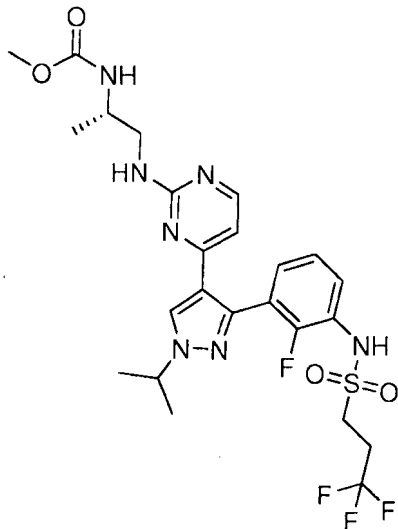
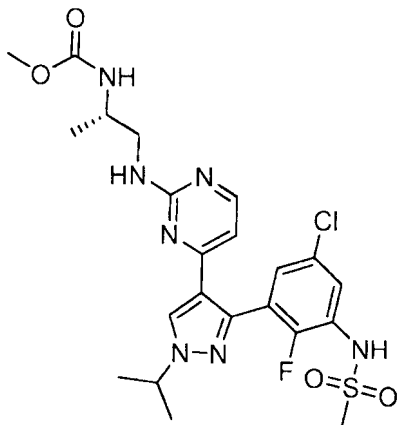
[00236] The compounds in the following table 1 were prepared similarly to the above examples, using the appropriate starting materials:

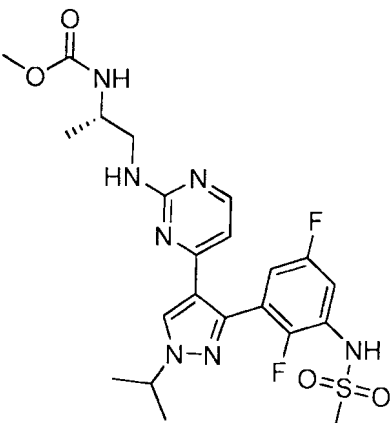
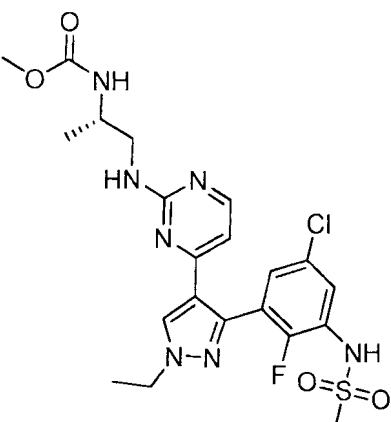
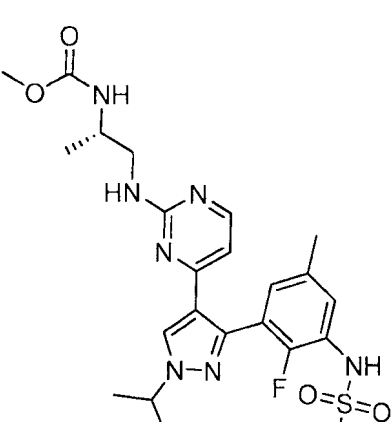
Table 1

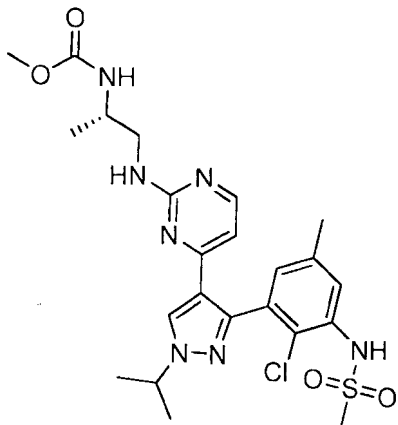
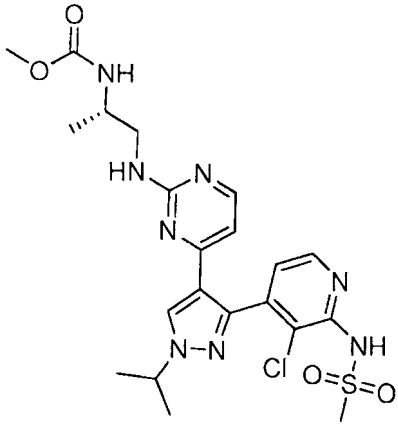
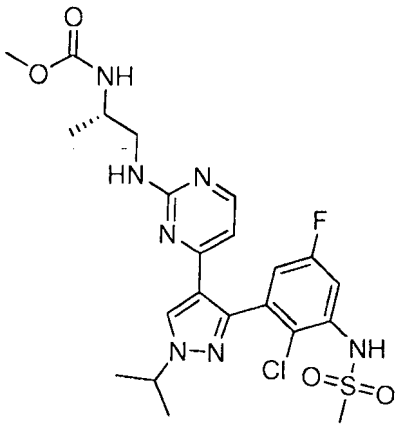
Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
1		0.002		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.63 (hept, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.05 (q, 2H), 1.88 (q, 2H), 1.58 (d, 6H), 1.02 (d, 3H), 0.97 (t, 3H); MS m/z 568.2 (M + 1).

Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
2		0.018	0.0008	MS <i>m/z</i> 522.1 (M + 1)
3		0.002		MS <i>m/z</i> 534.1(M + 1)
4		0.033	0.0023	MS <i>m/z</i> 506.1 (M + 1)

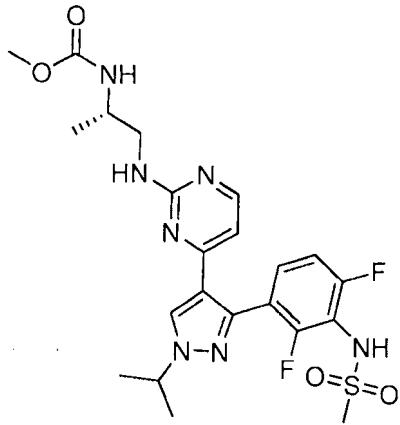
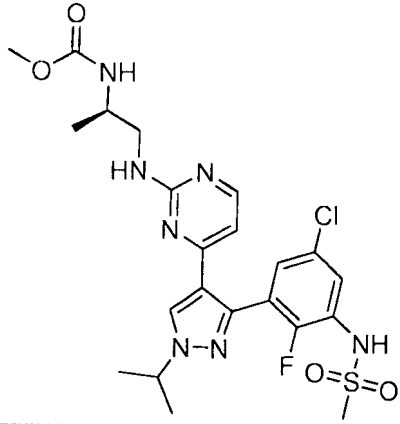
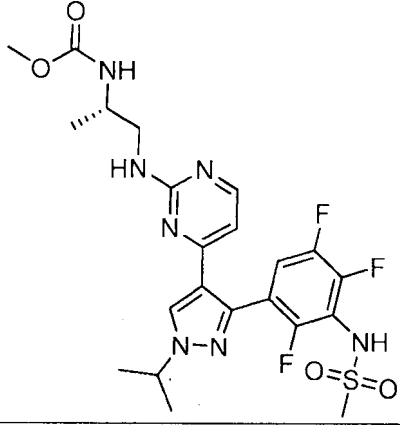
Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
5		0.001	0.0002	MS <i>m/z</i> 550.1 (M + 1)
6		0.046	0.0039	MS <i>m/z</i> 524.2 (M + 1)
7		0.008	0.0007	MS <i>m/z</i> 552.2 (M + 1)

Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
8		0.027		MS <i>m/z</i> 588.2 (M + 1)
9		0.002	0.0003	¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (brs, 1H), 4.63 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40-3.44 (m; 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H). MS <i>m/z</i> 540.1 (M + 1)

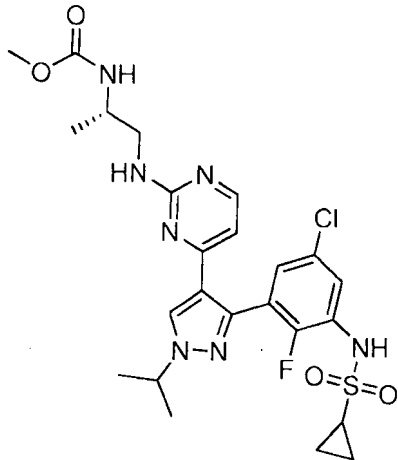
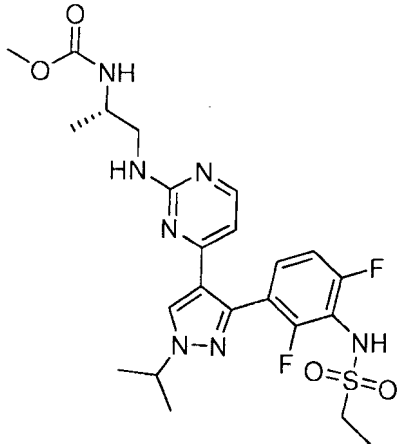
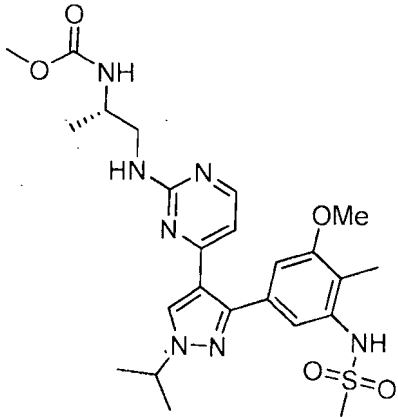
Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μ M)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μ M)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
10		0.003	0.0006	¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.63 (hept, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.58 (d, 6H), 1.12 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 524.1 (M + 1).
11		0.003	0.0005	¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.65 (brs, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.54 (t, 3H), 1.02 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 526.0 (M + 1).
12		0.004	0.00095	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.90(s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.60 (d, 6H), 1.10 (d, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 521 (M+H) ⁺ .

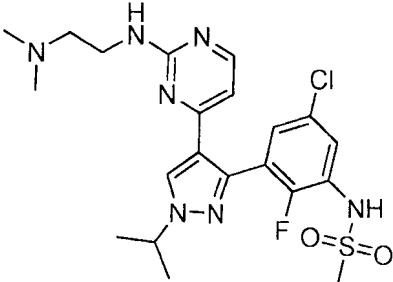
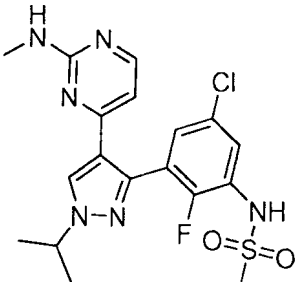
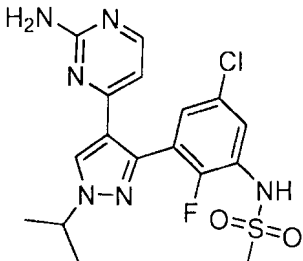
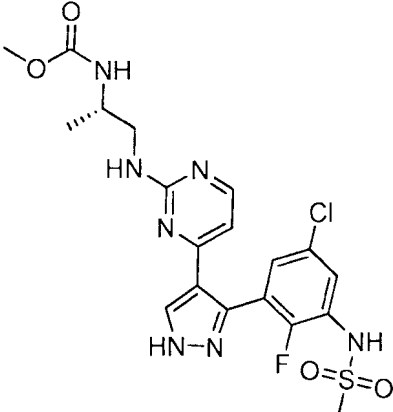
Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μ M)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μ M)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
13		0.006	0.0010	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (d, 6H), 1.20 (d, 3H). MS (ESI) m/z: 537 (M+H) ⁺ .
14		0.079		MS m/z 523.1 (M + 1) ⁺
15		0.004	0.0011	MS m/z 540.1 (M + 1)

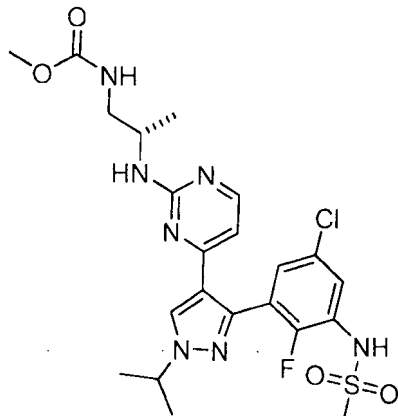
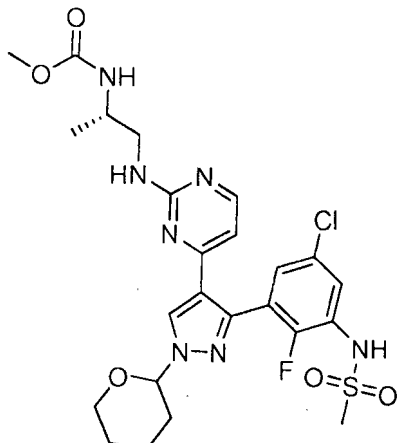
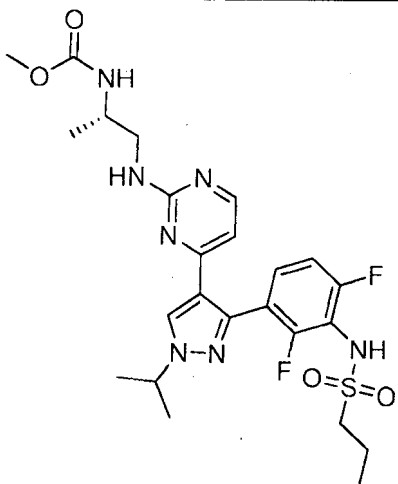
Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
16		1.4	0.024	MS <i>m/z</i> 507.2 (M + 1)
17		0.002		MS <i>m/z</i> 478.1 (M + 1)
18		0.012		¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.61 (hept, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.23 (q, 2H), 1.58 (d, 6H), 1.43 (t, 3H), 1.02 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 573.1 (M + 1).

Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
19		0.093	0.0061	MS <i>m/z</i> 524.1 (M + 1)
20		0.007	0.0008	MS <i>m/z</i> 540.2 (M + 1)
21		0.045		¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.95 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.50 (d, 6H), 1.05 (d, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 542 (M+H) ⁺ .

Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio-chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
22		0.006		¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.0 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.70 (d, 6H), 1.20 (d, 3H). MS (ESI) m/z: 557 (M+H) ⁺ .
23		1.15		MS m/z 488.2 (M + 1)
24		0.023		MS m/z 550.1 (M + 1)

Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μ M)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μ M)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
25		0.002		MS <i>m/z</i> 566.1 (M + 1)
26		0.014	0.0017	MS <i>m/z</i> 538.2 (M + 1)
27		>20	0.39	MS <i>m/z</i> 532.2 (M + 1)

Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μM)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
28		0.55	0.09	MS <i>m/z</i> 496.1 (M + 1)
29		0.076	0.008	MS <i>m/z</i> 439.0 (M + 1)
30		0.069	0.0043	MS <i>m/z</i> 425.1 (M + 1)
31		0.18	0.0008	MS <i>m/z</i> 497.9 (M + 1)

Cpd #	Structure	A375 CP IC ₅₀ (μ M)	BRAF V600E bio- chemical IC ₅₀ (μ M)	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz and/or MS (m/z)
32		0.031	0.0029	MS <i>m/z</i> 540.1 (M + 1)
33		0.007		MS <i>m/z</i> 582.1 (M + 1)
34		0.013	0.0027	¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.62 (hept, 1H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 1.88 (q, 2H), 1.58 (d, 6H), 1.02 (d, 3H), 0.97 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 552.1 (M + 1).

Example 122

B-Raf V600E/Mek Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay (B-Raf V600E

Biochemical)

[00237] B-Raf (V600E; 4pM) and biotinylated Mek (kinase dead; 10nM) were combined at 2X final concentrations in assay buffer (50 mM Tris, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0.01% BSA and 1 mM DTT) and dispensed 10 µl per well in assay plates (Greiner white 384 well assay plates #781207) containing 0.5 µl of 40X of a compound of the invention diluted in 100% DMSO. The plate was incubated for 60 minutes at room temperature.

[00238] The B-Raf kinase activity reaction was started by the addition of 10 µl per well of 2X ATP (10µM) diluted in assay buffer. After 3 hours, the reactions were stopped with the addition of 10µl of stop reagent (60 mM EDTA, 0.01% Tween20). Phosphorylated product was measured using a rabbit anti-p-MEK (Cell Signaling, #9121) antibody and the Alpha Screen IgG (ProteinA) detection Kit (PerkinElmer #6760617R), by the addition of 30 µl to the well of a mixture of the antibody (1:2000 dilution) and detection beads (1:1000 dilution of both beads) in bead buffer (50 mM Tris, pH 7.5, 0.01% Tween20). The additions were carried out under dark conditions to protect the detection beads from light. A lid was placed on top of the plate and the plate was incubated for 1 hour at room temperature. The luminescence was read on a PerkinElmer Envision instrument. The concentration of each compound for 50% inhibition (IC₅₀) was calculated by non-linear regression using XL Fit data analysis software.

[00239] Compounds of the invention, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* tests described in this application. For example, compounds of the invention preferably show an IC₅₀ in the range of 1×10^{-10} to 1×10^{-5} M, preferably less than 500nM, 250nM, 100nM and 50nM for V600E B-Raf.

[00240] For example, IC₅₀ data for some compounds of the invention in the Luminescence Proximity Homogeneous Assay are shown in the Table, *supra*.

Example 123A375 Cellular Proliferation Assay (A375 CP)

[00241] A375 is a melanoma cell line that harbors the B-Raf V600E mutation. A375-luc cells engineered to express luciferase are plated to 384-well white clear bottom plates as 1,500 cells/50µl/well in DMEM containing 10% FBS. Compounds of the invention

dissolved in 100% DMSO at appropriate concentrations are transferred to the cells by a robotic Pin Tool (100nl). The cells are incubated for 2 days at 25°C, then 25µl of BrightGlo™ is added to each well and the plates are read by luminescence. The concentration of each compound for 50% inhibition (IC₅₀) was calculated by non-linear regression using XL Fit data analysis software.

[00242] Compounds of the invention, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* tests described in this application. For example, compounds of the invention preferably show an IC₅₀ in the range of less than 500nM, 250nM, 100nM and 50nM for wild type and V600E B-Raf.

[00243] For example, IC₅₀ data for some compounds of the invention in the A375 Cellular Proliferation Assay are shown in the Table, *infra*.

Example 124

Immunoassays

[00244] Cells were seeded in 1640 RPMI + 10% FBS at a density of 30 x 10³ cells per 96-well in tissue culture treated plates, then incubated at 37°C and 5% CO₂ for 24 hours before compounds were added. Test compounds were serially diluted in DMSO then added to the cells (final DMSO concentration of 0.1%) and incubated at 37°C and 5% CO₂ for 3 hours. pMEK and pERK levels were measured using a sandwich immunoassay kit (Meso Scale Discovery). Culture supernatants were removed and cells were lysed by the addition of cold lysis buffer (provided in kit) for 30 minutes with gentle shaking. For detection of pMEK1/2 (Ser217/221) and pERK1/2 (Thr/Tyr202/204, Thr/Tyr185/187), lysates were added to the blocked antibody coated plates provided with the kits and incubated overnight at 4°C with shaking. Plates were washed and the phosphoproteins detected using the provided labelled antibodies and read on a Sector 6000 instrument.

Example 125

SW620 Cell Viability Assay

[00245] SW620 cells were seeded in 1640 RPMI + 10% FBS at a density of 1500 cells per 96-well in black walled, clear bottom tissue culture treated plates. Test compounds were

serially diluted in DMSO then added to the cells (final DMSO concentration of 0.1%) and incubated at 37°C and 5% CO₂ for 4 days. To measure cell viability, cell plates were brought to room temperature, culture media was removed, and 200 µl of Cell Titer-Glo reagent (Promega, kit components mixed as per the manufacturer's protocol then diluted 1:2 with growth media) was added to each well. Plates were shaken for 5 minutes, then incubated at room temperature for 5 minutes, and the luminescence was measured (Trilux, Perkin Elmer).

Example 126

Rat1 soft agarose assay

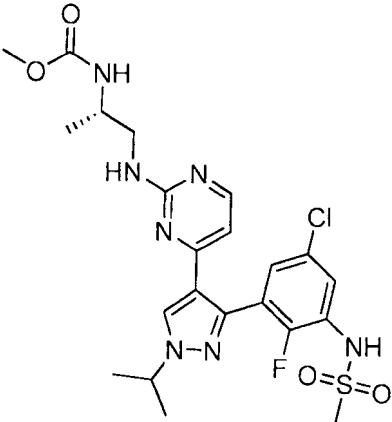
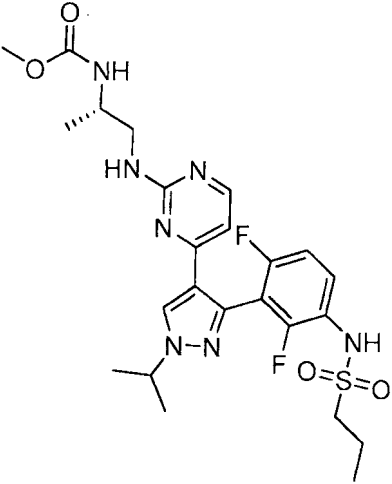
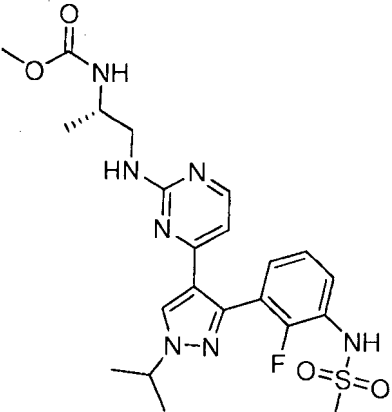
[00246] Rat1 cells were suspended in 1% agarose (Lonza) at a density of 1000 cells per 96-well. The agarose/cell mixture was allowed to solidify. Test compounds were serially diluted in DMSO then added on top of the agarose cell mixture (final DMSO concentration of 0.2%) and incubated at 37°C and 5% CO₂. After 17 days, colony growth was determined by incubating cells with alamarBlue (TRISK Diagnostics) and measuring the metabolic activity with a Spectramax plate reader (Molecular Devices, Inc; absorbance measured at 562 nm).

Example 127

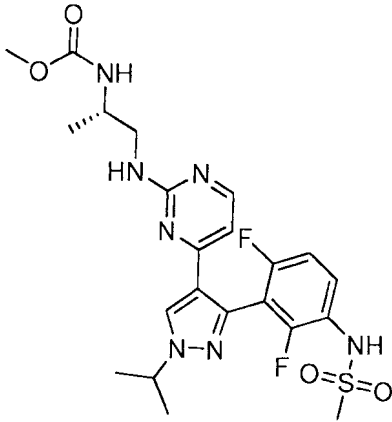
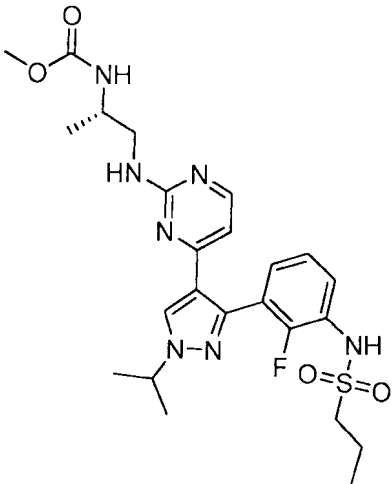
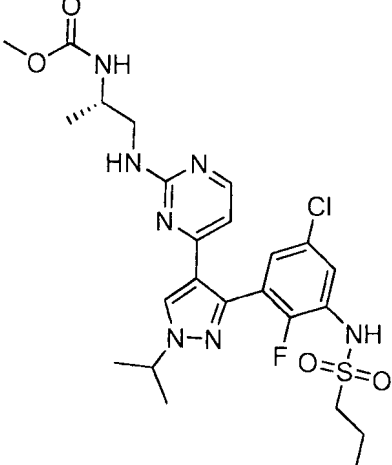
Liver Microsomal Clearance Assay

[00247] The *in vitro* microsomal clearance assay is designed to assess potential risks associated with hepatic metabolic stability of compounds. The test compound (1 µM) was incubated with liver microsomes (0.5 mg/ml) from different species (mouse, rat, monkey, dog and human) and NADPH (1 mM) in 100 mM potassium phosphate buffer at 37°C. At specific reaction time points (0, 5, 10 and 30 minutes), reaction aliquots were removed and reactions were terminated by addition of ice cold acetonitrile containing mass spectrometry internal standard. The samples were centrifuged and the supernatants were analyzed by LC-MS/MS. *In vitro* metabolic half-life ($t_{1/2}$, min) and intrinsic clearance (CL_{int}, µl/min/mg) are based on the rate and extent of metabolism of the test compound as determined by the disappearance of the parent compound from the reaction mixture. These values may be scaled to predict hepatic metabolic clearance rate (CL_h, ml/min/kg) and extraction ratio (ER, expressed as a ratio of the predicted hepatic metabolic clearance to hepatic blood flow in that species). In general, compounds with high predicted CL_{int} or ER *in vitro* are considered to be at high risk for exposure-limiting metabolism *in vivo*.

[00248] Measured extraction ratios for some compounds of the invention are given in the table below.

Cpd	Structure	ER Human	ER Mouse
9		<0.21	0.48
7		0.65	0.91
4		<0.31	0.40

JP

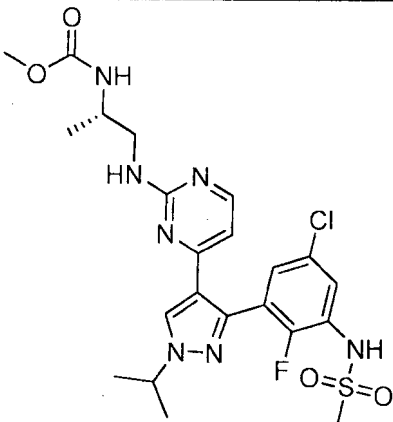
6		0.69	
3		0.69	0.85
1		0.66	0.79

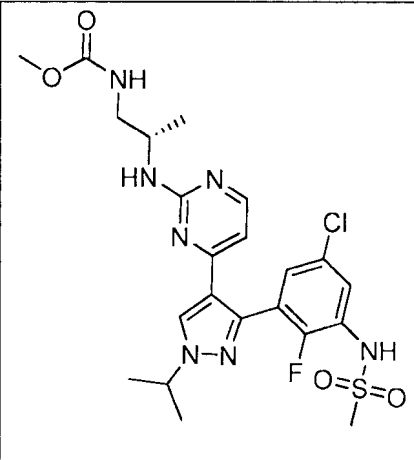
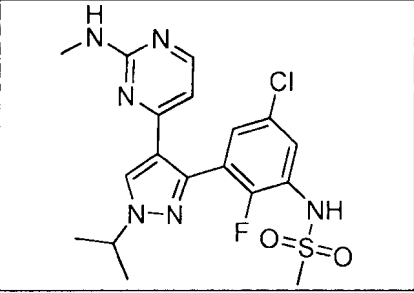
--	--	--	--

Example 128

A549 p38α MAP kinase Bright-Glo Reporter Gene Assay

[00249] A549 cells were stably-transfected with the IL-8 promoter driven reporter, pGL3-IL8-Luc. The cells were plated at 4x10⁵/ml into 384-well solid white plates (40ul/well, 5%CD-FBS, 1xP/S, DMEM) and were incubated overnight (18-20hours) at 37 °C. Test compounds were serially diluted in DMSO, then 50nl of test solution was added to the incubation (final DMSO concentration of 0.1%). After incubating with test compound for 30 min, cells were stimulated with 1ng/ml IL-1 beta (10ul of 5ng/ml solution per well). Bright-Glo (25ul/well) was added to measure luciferase expression after 7-8 hours of stimulation. IC₅₀ data for some compounds of the invention are given in the table below.

Cpd	Structure	A549 p38 RGA IC ₅₀ (μM)	A375 CP IC ₅₀ (μM)	(p38 RGA)/ (A375) ratio
9		2.2	0.002	1100

32		0.69	0.031	91
29		17	0.076	220

Example 129

In vivo Pharmacokinetics Assay

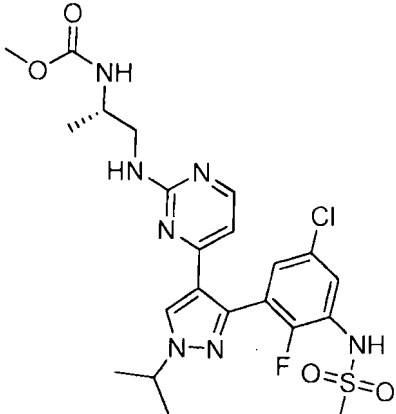
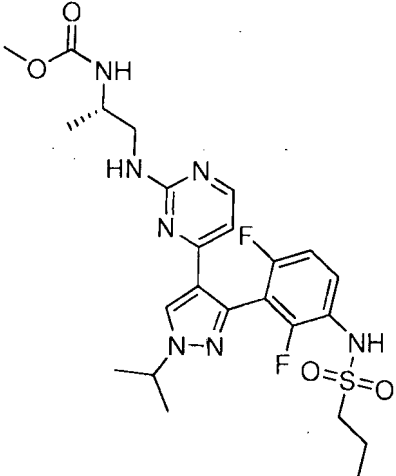
[00250] Full pharmacokinetics study: Male Balb/c mice (n=3, body weights 22-25 g) or male Wistar rats (n=3, body weights 250-300 g) were administered the test compound intravenously via the lateral tail vein or orally via gavage. The formulation was typically a 2.5 mg/mL solution of the compound in 75% PE:G300 and 25% D5W. Six blood samples of 50 µL each were collected serially for 24 h after dosing. The blood samples were centrifuged to separate the plasma. Plasma samples were analyzed and quantified by LC-MS/MS.

[00251] Rapid pharmacokinetics study: Male Balb/c mice (n=3, body weights 22-25 g) or male Wistar rats (n=3, body weights 250-300 g) were administered the test compound intravenously (IV) via the lateral tail vein or orally (PO) via gavage. The formulation was typically a 2.5 mg/mL solution of the compound in 75% PE:G300 and 25% D5W. Six blood samples of 50 µL each were collected serially for 24 h after dosing. Blood samples were centrifuged and plasma separated and pooled across the three animals at each time point per dose route. Plasma samples were analyzed and quantified by LC-MS/MS.

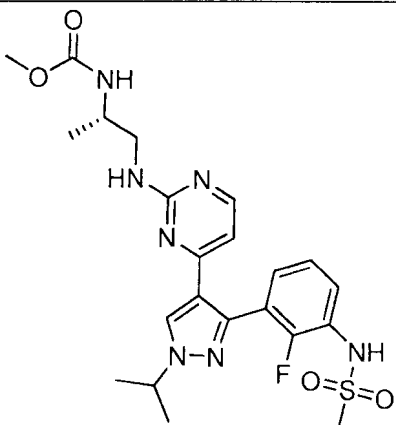
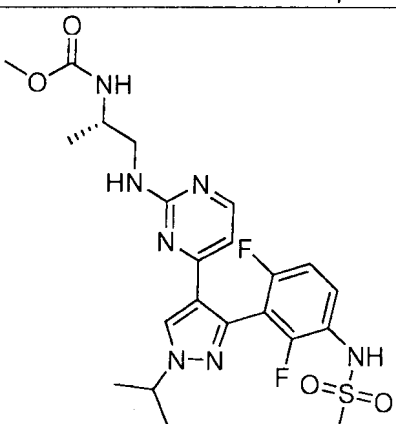
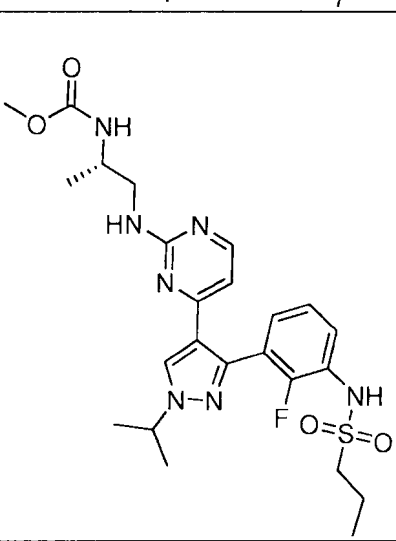
[00252] For both full and rapid pharmacokinetics studies, the following parameters were calculated by non-compartmental regression analysis using Winnonlin 5.0 software

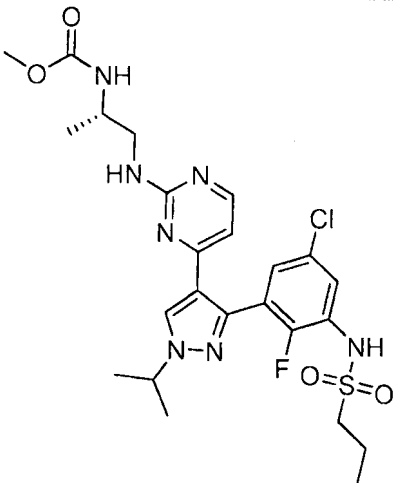
(Pharsight, Mountain View, CA, USA): plasma clearance (Cl), plasma maximum concentration (Cmax), plasma area-under-the-concentration-time-curve (AUC_{0-inf}), and percent oral bioavailability (F%).

[00253] Pharmacokinetics parameters in mouse for some compounds of the invention are given in the table below.

Compound #	Structure	Dose (mg/kg), PO/IV	Cl (mL/min/kg)	PO AUC (hrs*μM)	PO Cmax (μM)	F(%)
9		10/2	4.3 ±0.4	30 ±4	27 ±4	43 ±6
7		10/2	99 ±13	0.24 ±0.21	0.15 ±0.07	8 ±7
4		10/2	41 ±9	3.0 ±0.5	2.0 ±0.5	36 ±6

2

						
6		10/2	61 ±6	1.1 ±0.2	0.60 ±0.02	15 ±3
3		5/2	51 (n=1)	0.20 (n=1)	0.07 (n=1)	6 (n=1)

1						
		5/2	7.0 (n=1)	9.7 (n=1)	7.4 (n=1)	46 (n=1)

[00254] Compounds of Formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* and *in vivo* tests described in this application. For example, compounds of Formula I preferably show an IC₅₀ in the A375 CP cell proliferation assay in the range of 250nM or better, preferably less than 200nM, 150nM, 100nM and 50nM.

[00255] The 2-(methoxycarbonylamino)-1-propyl group at R₁ provides for a preferred level of activity and selectivity over other kinases including p38. For example, a greater than 30 fold increase in activity exists between compounds 9 and 29 where the A375 IC₅₀ is 2nM and 76nM, respectively.

[00256] The phenyl substitution pattern of compounds of Formula Ib is optimal for metabolic stability (ER in mouse and human) with fluoro or chloro at the R₅ position and fluoro, chloro, or methyl at the R₃ position. Compare, for example, the ER (human) in compounds 9 and 6 of <0.21 and 0.69, respectively.

[00257] The combination of the 2-(methoxycarbonylamino)-1-propyl group at R₁, the R₃/R₅ substitution pattern and the methyl group at R₄ has a surprising effect on the total drug exposure (AUC). See, for example, compound 9 (compared to compounds 1, 3, 4, 6 and 7) where the AUC, at an oral dose of 10 mg/kg, is 30±4 micromolar*hrs.

Example 130

In vivo Efficacy—14 day A375 Mouse Xenograft Model

[00258] A375 cells were grown in sterile conditions in a 37° C incubator with 5% CO₂ for two to four weeks. The cells were cultured in RPMI-1640 media supplemented with 10% FBS. Cells were passaged twice weekly with 0.05% Trypsin/EDTA. On the day of implant, cells were harvested in HBSS (Hank's Balanced Salt Solution). Female Nu/Nu mice (Charles River, 10-11 weeks at start of study) were implanted with 5x10⁶ A375 cells/mouse in 50% matrigel, 0.2mL SQ right flank on day 1. At 19 days post-implant, mice were randomized into 6 groups (9 mice per group), with an average tumor volume of 215 mm³ and average body weight of 24g. Test compound was dosed BID for 14 days commencing on day 19 using a dosing volume 0.2 mL per dose, with compound formulated at the appropriate concentration to attain the desired dose level. Clinical observations were made daily. Tumor volume and body weight were measured twice weekly. Endpoints: Any individual animal or group that exhibited body weight loss exceeding 25% of initial and/or tumor volume in excess of 3000mm³.

[00259] Compound 9 (formulated in 20%PEG300 / 3%ETPGS / 77% water) was dosed according to the above protocol using the following dosing regimen:

- Group 1: Vehicle, qd x14
- Group 2: 1 mg/kg Cpd 9, bid x14
- Group 3: 3 mg/kg Cpd 9, bid x14
- Group 4: 10 mg/kg Cpd 9, bid x14
- Group 5: 20 mg/kg Cpd 9, bid x14

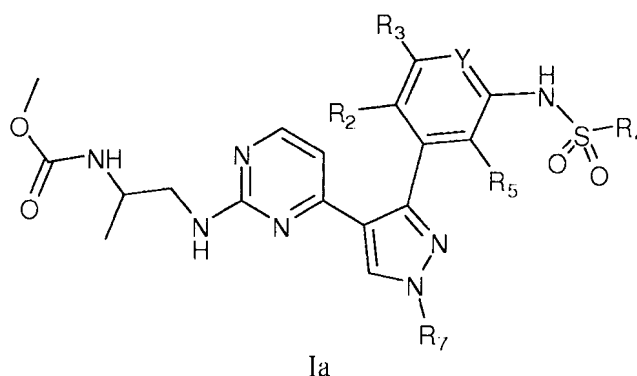
[00260] Tumor volume results were assessed at 14 days post-first dose. Partial response is defined as having tumor growth 20-50% of control tumor growth. Stable disease is defined as having final tumor volume within +/-20% of initial tumor size. Partial regression is defined as having final tumor volume <80% of initial tumor volume.

- Group 2: partial response
- Group 3: stable disease
- Group 4: partial regression
- Group 5: partial regression

[00261] It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

WE CLAIM:

1. A compound of Formula Ia:



in which:

Y is selected from N and CR₆;

R₂, R₃, R₅ and R₆ are independently selected from hydrogen, halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; with the proviso that when R₅ is fluoro and R₁ is selected from hydrogen, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b} and -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b}, R₃ and R₆ are not both hydrogen;

R₄ is selected from -R₉ and -NR₁₀R₁₁; wherein R₉ is selected from C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl; wherein said alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl of R₉ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; and R₁₀ and R₁₁ are independently selected from hydrogen and R₉;

R₇ is selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₃₋₅cycloalkyl and C₃₋₅heterocycloalkyl; wherein said alkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R₇ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, hydroxyl, C₁₋₄alkyl, halo-substituted-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and halo-substituted-C₁₋₄alkoxy; or the tautomers, prodrugs, stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof.

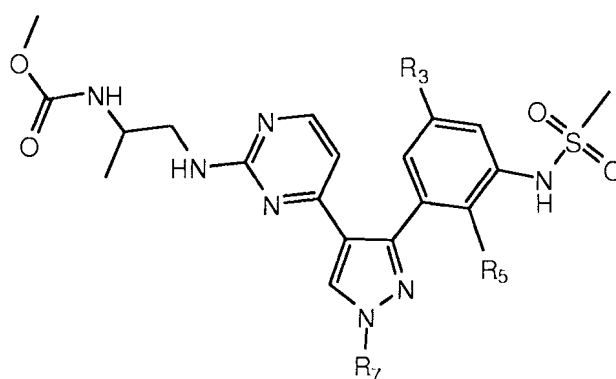
2. The compound of claim 1 in which R₄ is -R₉; wherein R₉ is selected from C₁₋₃alkyl and C₃₋₈cycloalkyl; wherein said alkyl or cycloalkyl of R₉ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo and halo-substituted-C₁₋₄alkyl.

3. The compound of claim 2 in which: R₂ is selected from hydrogen and fluoro; R₃ is selected from chloro, fluoro and methyl; R₅ is selected from hydrogen, chloro and fluoro; Y is selected from N and CR₆; and R₆ is selected from hydrogen and fluoro.

4. The compound of claim 3 selected from: methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-5-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[3-chloro-5-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2,6-difluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-difluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3,3,3-trifluoropropane)sulfonamido]phenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-chloro-2-methanesulfonamidopyridin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-fluoro-2-methanesulfonamidopyridin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-chloro-3-ethanesulfonamido-4,5-difluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-difluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[1-(propan-2-yl)-3-(2,4,5-trifluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(3-ethanesulfonamido-2,4-difluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-2-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-

(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propyl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(oxan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(2,4-difluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(3-cyclopropanesulfonamido-2,5-difluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(5-chloro-3-cyclopropanesulfonamido-2-fluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; and methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-(propane-1-sulfonamido)phenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl]carbamate.

5. The compound of claim 1 of Formula Ib:



Ib

in which:

- R₃ is selected from chloro, fluoro and methyl;
- R₅ is selected from fluoro and chloro; and
- R₇ is selected from ethyl and isopropyl.

6. The compound of claim 5 selected from: methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(2,5-difluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl}amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-((4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-

methanesulfonamidophenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl} amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-methanesulfonamido-5-methylphenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl} amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-chloro-3-methanesulfonamido-5-methylphenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl} amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2-chloro-5-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl} amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2R)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl} amino)propan-2-yl]carbamate; methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-dichloro-3-methanesulfonamidophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl} amino)propan-2-yl]carbamate; and methyl N-[(2S)-1-({4-[3-(5-chloro-2-fluoro-3-methanesulfonamidophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrimidin-2-yl} amino)propan-2-yl]carbamate.

7. A compound selected from: N-[5-chloro-3-(4-{2-[(2-cyanoethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-fluorophenyl]methanesulfonamide; N-{5-chloro-3-[4-(2-{2-(dimethylamino)ethyl}amino)pyrimidin-4-yl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-2-fluorophenyl}methanesulfonamide; N-(5-chloro-2-fluoro-3-{4-[2-(methylamino)pyrimidin-4-yl]-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl}phenyl)methanesulfonamide; and N-{3-[4-(2-aminopyrimidin-4-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-5-chloro-2-fluorophenyl}methanesulfonamide.

8. A compound selected from: 3-Bromo-5-chloro-2-fluoroaniline; cyano-(2-methylthio-pyrimidin-4-yl)-acetic acid tert-butyl ester; 1-Isopropyl-4-(2-methylthio)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-amine; 2-((2-Benzylidene-1-ethylhydrazinyl)methylene)-malononitrile; 1-(3-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 1-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 1-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 1-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethanone; 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one; 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one; 3-(Dimethylamino)-1-(3-iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)prop-2-en-1-one; 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine; 4-(3-Iodo-1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine; 4-(3-Iodo-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-

2-amine; 4-(3-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ol; 2-Chloro-4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine; (S)-Methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; (R)-Methyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; (S)-tert-butyl 1-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propan-2-ylcarbamate; 3-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-ylamino)propanenitrile; 4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-methylpyrimidin-2-amine; N¹-(4-(3-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)-N²,N²-dimethylethane-1,2-diamine; N-(3-bromo-2,4-difluorophenyl)propane-1-sulfonamide; 3-Fluoro-4-iodopyridin-2-amine; 3-chloro-4-iodopyridin-2-amine; 3-Bromo-2,5,6-trifluoroaniline; 2,4-Dibromo-3,6-dichloroaniline; 3-bromo-2-chloro-5-methylaniline; 3-bromo-2,5-difluoroaniline; 3-Bromo-5-chloro-2-fluorobenzoic acid; *Tert*-butyl 3-bromo-5-chloro-2-fluorophenylcarbamate; *tert*-butyl 3-bromo-2-fluoro-5-methylphenylcarbamate; *Tert*-butyl 5-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; *tert*-butyl 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propane-1-sulfonamide; 2-(2-fluoro-3-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane; 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2-chloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2,5-dichloro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 2-chloro-5-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; *tert*-butyl 2-fluoro-5-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate; 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine; 2,3,6-trifluoro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; 3-chloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine; 3-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline; and 3-methoxy-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-7, admixed with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

10. The pharmaceutical composition of claim 9, wherein the excipient is selected from the group consisting of corn starch, potato starch, tapioca starch, starch paste, pre-gelatinized starch, sugars, gelatin, natural gums, synthetic gums, sodium alginate, alginic

acid, tragacanth, guar gum, cellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethylcellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, magnesium aluminum silicate, polyvinyl pyrrolidone, talc, calcium carbonate, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, agar-agar, sodium carbonate, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrillin potassium, sodium starch glycolate, clays, sodium stearate, calcium stearate, magnesium stearate, stearic acid, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, sodium lauryl sulfate, hydrogenated vegetable oil, peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, soybean oil, zinc stearate, sodium oleate, ethyl oleate, ethyl laurate, silica, and combinations thereof.

11. The pharmaceutical composition of claim 9, further comprising an additional therapeutic agent.

12. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein the additional therapeutic agent is selected from an anticancer compound, an analgesic, an antiemetic, an antidepressant, and an anti-inflammatory agent.

13. A compound according to any one of claims 1-7 for the treatment of cancer.

14. The compound according to claim 13, wherein the cancer to be treated is selected from the group consisting of lung carcinoma, pancreatic carcinoma, bladder carcinoma, colon carcinoma, myeloid disorders, prostate cancer, thyroid cancer, melanoma, adenomas and carcinomas of the ovary, eye, liver, biliary tract, and nervous system.

15. A method to treat cancer, comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a compound of any of claims 1-7 or a pharmaceutical composition of any one of claims 9-12.

16. The method of claim 15, wherein the cancer is selected from the group consisting of lung carcinoma, pancreatic carcinoma, bladder carcinoma, colon carcinoma,

myeloid disorders, prostate cancer, thyroid cancer, melanoma, adenomas and carcinomas of the ovary, eye, liver, biliary tract, and nervous system.

17. The method of claim 15 or 16, further comprising administering to the subject an additional therapeutic agent.

18. The method of claim 17, wherein the additional therapeutic agent comprises an anticancer drug, a pain medication, an antiemetic, an antidepressant or an anti-inflammatory agent.

19. The method of claim 18, wherein the additional therapeutic agent is a different Raf kinase inhibitor or an inhibitor of MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, Protein Kinase C, a MAP kinase, a MAPK Kinase, or ERK.

20. The method of claim 19, wherein the MEK inhibitor is selected from: AS703026; MSC1936369B; GSK1120212; AZD6244; PD-0325901; ARRY-438162; RDEA119; GDC0941; GDC0973; TAK-733; RO5126766; and XL-518.

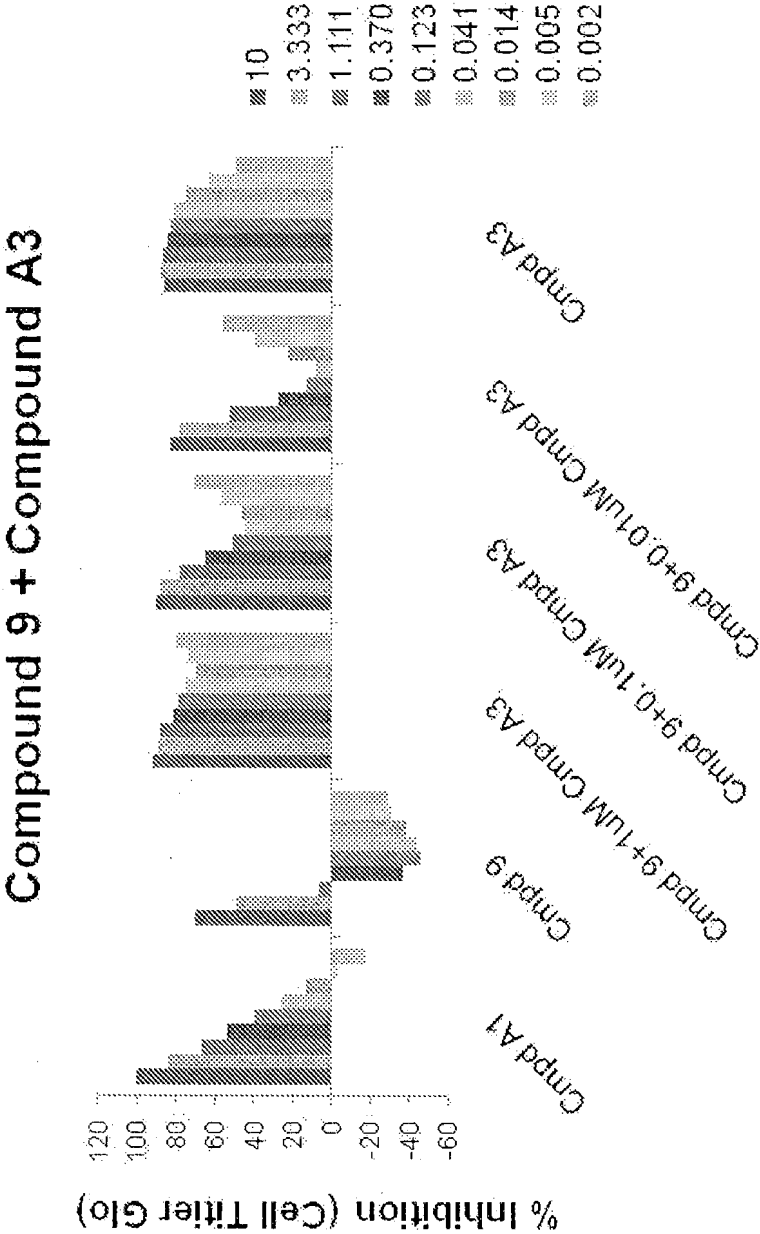
21. The method of claim 20, wherein the additional therapeutic agent is administered to the subject concurrently with the compound.

22. A method to treat a condition mediated by Raf kinase, comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound according to any one of claims 1-7, or a pharmaceutical composition according to any one of claims 9-12.

23. The method of claim 22 wherein the Raf kinase is a mutant b-Raf kinase.

24. The method of claim 23, wherein the mutant b-Raf kinase is b-Raf(V600E).

Figure 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/046930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D403/04 A61K31/506 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/062676 A2 (ORTHO MCNEIL JANSSEN PHARMACEU [US]; ADDEX PHARMA S A [CH]; TRABANCO-S) 22 May 2009 (2009-05-22) page 53; compound D17	8
X	GOODACRE S C ET AL: "Imidazo[1,2-a]pyrimidines as functionally selective and orally bioavailable GABAA[alpha]2/[alpha]3 binding site agonists for the treatment of anxiety disorders" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 1, 12 January 2006 (2006-01-12), pages 35-38, XP002603205 ISSN: 0022-2623 DOI: 10.1021/JM051065L intermediate in the synthesis of 10b; page 36 ----- -/--	8
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 October 2010		Date of mailing of the international search report 19/10/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Duval, Eric

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/046930

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/045627 A2 (IRM LLC; MI YUAN [CN]; ALBAUGH PAMELA A [US]) 17 April 2008 (2008-04-17) page 32; compound 24	1-24
A	WO 2009/016460 A2 (PFIZER [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; DEAL JUDITH GAIL [US]; GU DANLIN) 5 February 2009 (2009-02-05) page 143; example C2/C	1-24
Y,P	WO 2010/010154 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]; PULICI MAURIZIO [IT]; ZUCCOTTO FAB) 28 January 2010 (2010-01-28) examples 33, 34	1-24
Y,P	WO 2009/115572 A2 (NOVARTIS AG [CH]; HUANG ZILIN [US]; JIN JEFF [US]; MACHAJEWSKI TIMOTHY) 24 September 2009 (2009-09-24) page 176 - page 182; compounds 260-263, 265, P1-P19	1-24

68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/046930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009062676 A2	22-05-2009	AR 069309 A1 AU 2008323287 A1 CA 2704436 A1 EP 2220083 A2	13-01-2010 22-05-2009 22-05-2009 25-08-2010
WO 2008045627 A2	17-04-2008	AU 2007308045 A1 CA 2664147 A1 CN 101522026 A EP 2076128 A2 JP 2010505859 T KR 20090063240 A US 2010087464 A1	17-04-2008 17-04-2008 02-09-2009 08-07-2009 25-02-2010 17-06-2009 08-04-2010
WO 2009016460 A2	05-02-2009	AR 067759 A1 AU 2008281543 A1 CA 2695114 A1 CN 101815712 A CR 11241 A EA 201000113 A1 EC SP109922 A EP 2183243 A2 KR 20100038119 A PA 8791801 A1 PE 09522009 A1 US 2009221608 A1 UY 31260 A1	21-10-2009 05-02-2009 05-02-2009 25-08-2010 27-04-2010 30-08-2010 31-03-2010 12-05-2010 12-04-2010 31-03-2009 19-07-2009 03-09-2009 02-03-2009
WO 2010010154 A1	28-01-2010	NONE	
WO 2009115572 A2	24-09-2009	AR 071283 A1 PE 16562009 A1 US 2010003246 A1	09-06-2010 20-11-2009 07-01-2010

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES
COMO INHIBIDORES DE CINASA DE PROTEÍNA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la Invención

La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para utilizar tales compuestos con el fin de tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con una actividad anormal o
10 mal regulada de la cinasa, en particular enfermedades o trastornos que involucren una activación anormal de B-Raf.

Antecedentes

Las cinasas de proteína representan una gran familia de proteínas, que tienen un papel central en la regulación de una amplia
15 variedad de procesos celulares, y en el mantenimiento del control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitante, de estas cinasas, incluye: cinasas de tirosina receptoras, tales como la cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento nervioso, trkB, Met, y el
20 receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR3; cinasas de tirosina no receptoras, tales como Abl y la cinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, Bmx y c-src; y cinasas de serina/treonina, tales como las cinasas B-Raf, sgk, MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.), y SAPK2 α , SAPK2 β , y SAPK3. Se ha observado una actividad
25 aberrante de la cinasa en muchos estados de enfermedad,

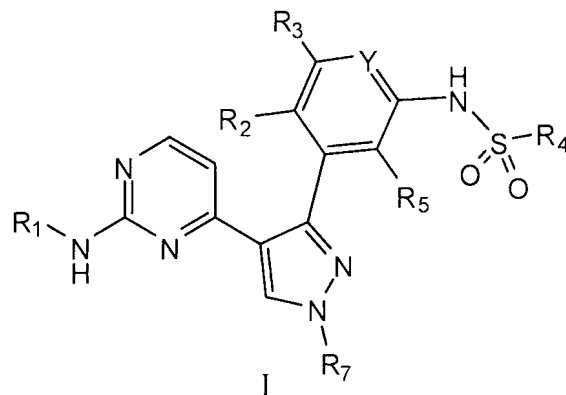
incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos, así como en las enfermedades resultantes de una activación inapropiada de los sistemas inmune y nervioso.

Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de B-Raf o las formas mutantes de la misma (por ejemplo, V600E), y, por consiguiente, se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con B-Raf.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I:

15



en donde:

Y se selecciona a partir de N y CR₆;

20

R₁ se selecciona a partir de hidrógeno, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b}; en donde cada X₁ es independientemente alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; y X₁ tiene opcionalmente de 1 a 3 hidrógenos reemplazados con un grupo seleccionado a partir de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4

25

átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; X_2 se selecciona a partir de un enlace y alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heteroarilo, y hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; en donde el cicloalquilo, hetero-cicloalquilo o heteroarilo de R_{8a} o R_{8b} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de amino, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; con la condición de que R_{8b} no es hidrógeno cuando R_1 se selecciona a partir de $-X_1NHC(O)OR_{8b}$ y $-X_1NR_{8a}S(O)_{0-2}R_{8b}$;

R_2 , R_3 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; con la condición de que, cuando R_5 es flúor y R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, $-X_1R_{8a}$, $-X_1OX_2R_{8a}$, $-X_1C(O)NR_{8a}R_{8b}$, $-X_1NR_{8a}X_2R_{8b}$, $-X_1NR_{8a}C(O)X_2OR_{8b}$ y $-X_1NR_{8a}S(O)_{0-2}R_{8b}$, R_3 y R_6 no son ambos hidrógeno;

R_4 se selecciona a partir de $-R_9$ y $-NR_{10}R_{11}$; en donde R_9 se

selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo, y heteroarilo; en donde este alquilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, arilo o heteroarilo de R_9 está
5 opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; y R_{10} y R_{11} se
10 seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y R_9 ;

R_7 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono y hetero-cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono; en donde este alquilo, cicloalquilo o hetero-cicloalquilo de R_7 está opcionalmente sustituido
15 con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; y los derivados de N-óxido, derivados de
20 pro-fármaco, derivados protegidos, los tautómeros, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de estos compuestos.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una
25 composición farmacéutica, la cual contiene un compuesto de la

fórmula I o un derivado de N-óxido, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

5 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la inhibición de la actividad de cinasa, en particular de la actividad de B-Raf, pueda prevenir, inhibir, o disminuir la patología y/o sintomatología de la enfermedad, cuyo método comprende
10 administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o un derivado de N-óxido, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso
15 de un compuesto de la fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la actividad de cinasa, en particular la actividad de B-Raf, en particular de la B-Raf mutante (por ejemplo V600E), contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

20 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, y los derivados de N-óxido, derivados de pro-fármaco, derivados protegidos, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

“Alquilo”, como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxilo sustituidos por halógeno, puede ser de cadena recta o ramificada. Alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye metoxilo, etoxilo, y similares. Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado), en donde cualquiera de los hidrógenos puede estar sustituido con un halógeno. Por ejemplo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno puede ser trifluorometilo, difluoro-etilo, pentafluoro-etilo, y similares. De una manera similar, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado), en donde cualquiera de los hidrógenos puede estar sustituido con un hidroxilo. Por ejemplo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo incluye 2-hidroxietilo, y similares. De una manera similar, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por ciano significa un grupo alquilo (ramificado o no ramificado), en donde cualquiera de los hidrógenos puede estar sustituido con ciano.

“Arilo” significa un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. “Arileno” significa un radical divalente derivado a partir de un grupo arilo.

“Cicloalquilo” significa un ensamble de anillo monocíclico,

bicíclico fusionado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número de átomos del anillo indicado. Por ejemplo, ciclo-alquilo de 3 a 10 átomos de carbono incluye ciclo-propilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, etc.

5 "Heteroarilo" es como se define para arilo anteriormente, en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzo-furanilo, benzo-piranilo, benzo-tiopiranilo, benzo-[1,3]-dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, 10 oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

"Hetero-cicloalquilo" significa ciclo-alquilo, como se define en esta solicitud, en el entendido de que uno o más de los átomos de carbono del anillo indicados sean reemplazados por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- ó -S(O)₂-, 15 en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, hetero-ciclo-alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la invención, incluye 2H-pirano, 4H-pirano, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, tiomorfolino, 20 imidazolidin-2-ona, tetrahidrofurano, piperazina, 1,3,5-tritiano, pirrolidina, pirrolidinil-2-ona, piperidina, piperidinona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-dec-8-ilo, etc.

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

"pMEK" significa Mek fosforilada.

25 "pERK" significa ERK fosforilada.

22

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

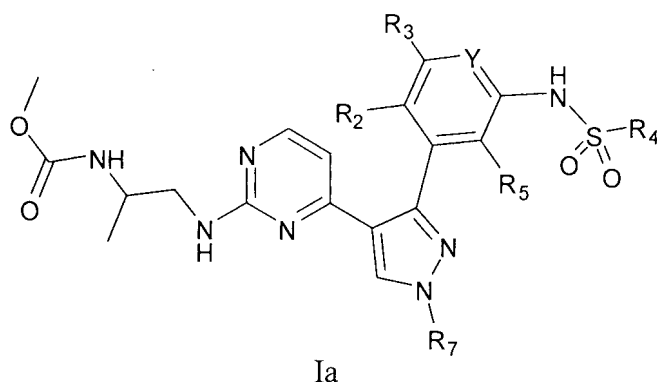
Los compuestos de la invención se nombran utilizando Chemdraw Ultra (Versión 10.0) y/o ChemAxon Name Generator (JChem Versión 5.3.1.0).

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

La presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la cinasa, en particular enfermedades relacionadas con la cinasa B-Raf; por ejemplo, melanomas metastásicos, tumores sólidos, tumores de cerebro, tales como Glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer gástrico, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario de grado bajo, y cáncer colo-rectal.

En una modalidad, con referencia a los compuestos de la fórmula I, R_1 se selecciona a partir de $-X_1R_{8a}$ y $-X_1NHC(O)OR_{8b}$; en donde cada X_1 es independientemente alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; y X_1 tiene opcionalmente de 1 a 3 hidrógenos reemplazados con un grupo seleccionado a partir de hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; en donde R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; con la condición de que R_{8b} no es hidrógeno cuando R_1 es $-X_1NHC(O)OR_{8b}$;

En otra modalidad, están los compuestos de la fórmula Ia:



5

10

15

20

25

en donde Y se selecciona a partir de N y CR₆; R₂, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; con la condición de que, cuando R₅ es flúor y R₁ se selecciona a partir de hidrógeno, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a}, -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b} y -X₁NR_{8a}S(O)₀₋₂R_{8b}, R₃ y R₆ no son ambos hidrógeno; R₄ se selecciona a partir de -R₉ y -NR₁₀R₁₁; en donde R₉ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo, y heteroarilo; en donde este alquilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, arilo o heteroarilo de R₉ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; y R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente a partir de

hidrógeno y R_9 ; y R_7 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono y hetero-cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono; en donde este alquilo, cicloalquilo o hetero-cicloalquilo de R_7 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno.

En una modalidad adicional, R_4 es $-R_9$; en donde R_9 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; en donde este alquilo o cicloalquilo de R_9 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno.

En una modalidad adicional, R_2 se selecciona a partir de hidrógeno y flúor; R_3 se selecciona a partir de cloro, flúor y metilo; R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, cloro y flúor; Y se selecciona a partir de N y CR_6 ; y R_6 se selecciona a partir de hidrógeno y flúor.

En una modalidad adicional, están los compuestos seleccionados a partir de: N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-5-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-

[3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[3-cloro-5-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo;

5 N-[(2S)-1-({4-[3-(2,6-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,6-difluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-{{4-[3-(2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoro-

10 propan)-sulfonamido]-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il}-amino}-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-2-metan-sulfonamido-piridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-fluoro-2-metan-sulfonamido-piridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo;

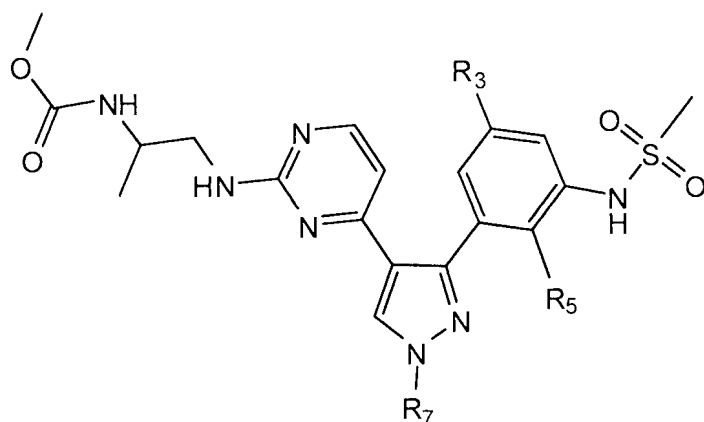
15 N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-3-etan-sulfonamido-4,5-difluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[1-(propan-2-il)-3-(2,4,5-trifluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-etan-sulfonamido-2,4-difluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-

20

25

4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-2-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propil]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,4-difluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-ciclopropan-sulfonamido-2,5-difluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-3-ciclopropan-sulfonamido-2-fluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; y N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

En otra modalidad, están los compuestos de la fórmula Ib:



Ib

en donde: R_3 se selecciona a partir de cloro, flúor y metilo; R_5 se selecciona a partir de flúor y cloro; y R_7 se selecciona a partir de etilo e isopropilo.

En una modalidad adicional, están los compuestos seleccionados a partir de: N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido-5-metil-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-3-metan-sulfonamido-5-metil-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-5-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2R)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-dicloro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; y N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

En otra modalidad, están los compuestos seleccionados a

partir de: N-[5-cloro-3-(4-{2-[(2-ciano-etil)-amino]-pirimidin-4-il}-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]-metan-sulfonamida; N-{5-cloro-3-[4-(2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-pirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-fluoro-fenil}-metan-sulfonamida; N-(5-cloro-2-fluoro-3-{4-[2-(metil-amino)-pirimidin-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il}-fenil)-metan-sulfonamida; y N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-5-cloro-2-fluoro-fenil}-metan-sulfonamida.

En una modalidad adicional, están los compuestos seleccionados a partir de los Ejemplos y de las Tablas que se encuentran más adelante.

En una modalidad adicional están los compuestos intermediarios seleccionados a partir de: 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-anilina; terbutil-éster del ácido ciano-(2-tiometil-pirimidin-4-il)-acético; 1-isopropil-4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina; 2-((2-benciliden-1-etil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo; 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona; 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona; 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona; 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina; 4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina; 4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina; 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol; 2-cloro-4-

(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina; (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo; (R)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo; (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de 5 terbutilo; 3-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propano-nitrilo; 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-metil-pirimidin-2-amina; N¹-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il)-N²,N²-dimetil-etan-1,2-diamina; N-(3-bromo-2,4-difluoro-fenil)-propan-1-sulfonamida; 3-fluoro-4-yodo-piridin-2-amina; 3-cloro-4-yodo-piridin-2-amina; 3-bromo-2,5,6-trifluoro-anilina; 2,4-dibromo-3,6-dicloro-anilina; 3-bromo-2-cloro-5-metil-anilina; 3-bromo-2,5-difluoro-anilina; ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzoico; 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de terbutilo; 3-bromo-2-fluoro-5-metil-fenil-carbamato de terbutilo; 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo; 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de 15 terbutilo; N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propan-1-sulfonamida; 2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2,5-dicloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2-cloro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2-fluoro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo; 3-fluoro-4- 20 25

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina; 2,3,6-trifluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina; 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; y 3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en donde cuando menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquellas en donde se incorpora un isótopo radioactivo, tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. En los ejemplos particulares, los isótopos de ^3H y ^{14}C se pueden utilizar por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos, tales como ^2H , puede

proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tales como una mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar en términos generales mediante procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Algunos inhibidores de Raf, en adición a aumentar la señalización de MEK y ERK en las células de B-Raf de tipo silvestre, también inducen el crecimiento celular en las líneas celulares de cáncer y provocan la transformación y el crecimiento en los fibroblastos. La inducción de la señalización corriente abajo se ha atribuido anteriormente a los ciclos de retroalimentación de la senda de Raf publicados. Sin embargo, la inducción de pMEK y pERK puede ocurrir en minutos después del tratamiento con el inhibidor de Raf, inclusive antes de que se vean los eventos de fosforilación de retroalimentación reportados sobre B-Raf y C-Raf. La inducción de la señalización y del crecimiento celular puede ocurrir en ambos casos en un patrón bifásico, causando las bajas concentraciones del compuesto (de 0.01 μM a 0.1 μM) una inducción máxima, causando las concentraciones más altas del compuesto (de 1 μM a 10 μM) una inducción menos profunda. Este patrón bifásico también se observa en los ensayos bioquímicos con B-Raf o C-Raf de tipo silvestre purificadas, y sugiere un mecanismo que involucra la interacción de dos subunidades de señalización. En adición, la dimerización de Raf

27

puede sobre-regular pMEK, no a través de la trans-fosforilación de las moléculas de Raf, sino presumiblemente mediante una activación de conformación de la cinasa. De una manera consistente con este modelo, el tratamiento con el inhibidor de Raf induce la formación del dímero de B-Raf/C-Raf en las células. En adición, la eliminación genética de A- o B-Raf con el siARN, no abroga la inducción del inhibidor de RAF de pMEK y pERK, y la eliminación genética de C-Raf sólo disminuye ligeramente la inducción. Notoriamente, la eliminación genética de K-Ras en las células mutantes de K-Ras también disminuye sólo ligeramente la inducción, implicando que este efecto no es primordialmente mediado por Ras. Tomados juntos, los datos sugieren un modelo en donde el enlace del inhibidor con una molécula de Raf induce la dimerización y la actividad de conformación de una molécula componente de Raf en el dímero. Esto puede explicar la razón por la cual los tumores de Raf de tipo silvestre y de Ras mutante son insensibles a los inhibidores de cinasa selectivos de Raf, y también podría tener implicaciones importantes para la toxicidad, debido a que la inducción de una fuerte señalización mitogénica podría conducir a una hiperproliferación de los tejidos normales. El entendimiento del mecanismo de inducción del inhibidor de RAF puede conducir al diseño de mejores inhibidores.

La adición de un inhibidor de MEK en combinación con un inhibidor de RAF conduce a una inhibición significativa de la señalización de ERK, y en consecuencia, una disminución en la

proliferación celular y en la transformación. Debido a que los tratamientos con el inhibidor de MEK solo, han conducido a toxicidades limitantes de la dosis en la clínica, una combinación de inhibidor de Raf más MEK puede representar una estrategia de tratamiento superior.

La presente invención también incluye combinaciones de los inhibidores de B-Raf dados a conocer en esta invención con otros agentes. En particular, la presente invención proporciona combinaciones con los inhibidores de MEK1/2. La Figura 1 ilustra que la adición de un inhibidor de molécula pequeña de MEK puede revertir la señalización inducida de ERK, el crecimiento celular, y la transformación causados por un inhibidor de molécula pequeña de Raf. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I (el compuesto 9 de la invención, es decir, ((S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metil-sulfonamido)-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo) puede conducir a una inducción en la proliferación celular, que se ve como una inhibición negativa en la Figura 1 de un ensayo celular Titer Glo utilizando células SW620. El eje-Y muestra la inhibición negativa y positiva. Cada experimento se muestra como una serie de 9 diluciones en serie de entre 10 y 0.002 μM . El compuesto A1 (N-(4-metil-3-(1-(6-(4-metil-piperazin-1-il-amino)-pirimidin-4-il)-1H-imidazol-2-il-amino)-fenil)-3-(trifluoro-metil)-benzamida) es un control, el A3 es un inhibidor de MEK (PD0325901). El compuesto 9 se prueba en ausencia y en la presencia de 1 μM , 0.1 μM y 0.01 μM del inhibidor de MEK A3.

28

Farmacología y Utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de las cinasas y, como tales, son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos en donde las cinasas contribuyan a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Los ejemplos de las cinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones descritos en la presente, y contra los cuales son útiles los métodos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, B-Raf, incluyendo las formas mutantes de B-Raf.

La senda de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK) media la actividad de un número de moléculas efectoras que coordinan el control de la proliferación celular, la sobrevivencia, la diferenciación, y la migración. La estimulación de las células, por ejemplo, mediante factores de crecimiento, citoquinas u hormonas, da como resultado que la Ras asociada con la membrana de plasma llegue a enlazarse a GTP, y de esta manera se activa para reclutar Raf. Esta interacción induce la actividad de la cinasa Raf, conduciendo a la fosforilación directa de MAPK/ERK (MEK), que a su vez fosforila la cinasa relacionada con la señal extracelular (ERK). La ERK activada entonces fosforila un amplio arreglo de moléculas efectoras, por ejemplo, cinasas, fosfatasas, factores de transcripción, y proteínas citoesqueléticas. Por consiguiente, la senda de señalización de Ras-Raf-MEK-ERK transmite señales desde los receptores de superficie celular hasta el núcleo, y es

esencial, por ejemplo, en la proliferación celular y en la sobrevivencia. La regulación de esta cascada de señalización se enriquece además por las múltiples isoformas de Ras (incluyendo K-Ras, N-Ras y H-Ras), Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf/Raf-1), MEK (MEK-1 y MEK-2), y ERK (ERK-1 y ERK-2). Debido a que del 10 al 20 por ciento de los cánceres humanos alojan mutaciones oncogénicas de Ras, y muchos cánceres humanos han activado los receptores del factor de crecimiento, esta senda es un objetivo ideal para la intervención.

La función esencial y la posición de Raf en muchas sendas de señalización se han demostrado a partir de los estudios que utilizan mutantes de Raf inhibidores desregulados y dominantes en células de mamífero, así como a partir de los estudios que emplean técnicas bioquímicas y genéticas para modelar organismos. En el pasado, al ser el enfoque en Raf un objetivo de fármaco, se centraba en su función como un efector corriente abajo de Ras. Sin embargo, los recientes hallazgos sugieren que Raf puede tener una función prominente en la formación de ciertos tumores sin requerimiento alguno de un alelo de Ras oncogénico. En particular, se han identificado los alelos activadores de B-Raf y de N-Ras en aproximadamente el 70 por ciento de los melanomas, el 40 por ciento de carcinoma papilar de tiroides, el 30 por ciento de carcinoma de ovario de grado bajo, y el 10 por ciento de los cánceres colorectales. Las mutaciones en K-Ras ocurren en aproximadamente el 90 por ciento de los cánceres pancreáticos. La mayoría de las

79

mutaciones de B-Raf se encuentran dentro del dominio de cinasa, contando una sola sustitución (V600E) por cuando menos el 80 por ciento. Las proteínas de B-Raf mutadas activan la senda de Raf-MEK-ERK ya sea por medio de una actividad elevada de cinasa hacia
5 MEK, o bien por medio de la activación de C-Raf.

Por consiguiente, el desarrollo de un inhibidor de cinasa para B-Raf proporciona una nueva oportunidad terapéutica para el tratamiento de muchos tipos de cánceres humanos, en especial para los melanomas metastásicos, tumores sólidos, tumores de cerebro,
10 tales como Glioblastoma multiforme (GBM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de pulmón; carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario de grado bajo, y cáncer colo-rectal. Se ha descrito que varios inhibidores de cinasa Raf exhiben eficacia en los ensayos de la inhibición de la proliferación celular tumoral *in vitro*
15 y/o *in vivo* (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,391,636, 6,358,932, 6,037,136, 5,717,100, 6,458,813, 6,204,467, y 6,268,391). Otras patentes y solicitudes de patente sugieren el uso de los inhibidores de la cinasa Raf para el tratamiento de leucemia (véanse, por ejemplo, las
20 Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,268,391, 6,204,467, 6,756,410, y 6,281,193; y las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Abandonadas Números 20020137774 y 20010006975), o para el tratamiento de cáncer de mama (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados
25 Unidos de Norteamérica Números 6,358,932, 5,717,100, 6,458,813,

6,268,391, 6,204,467 y 6,911,446). Los datos demuestran que los inhibidores de cinasa Raf pueden inhibir de una manera significativa la señalización a través de la senda de MAPK, conduciendo a un dramático encogimiento de los tumores de B-Raf (V600E).

5 Los compuestos de la presente invención inhiben los procesos celulares que involucran a la cinasa B-Raf, mediante el bloqueo de la cascada de señales en estas células de cáncer, e induciendo por último la estasis y/o la muerte de las células.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona
10 además un método para prevenir o tratar carcinoma pulmonar, cáncer de próstata, cáncer gástrico, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas del ovario, de los ojos, del hígado, del tracto biliar, y del
15 sistema nervioso. Además, la presente invención proporciona también un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva (véase,
20 *"Administración y Composiciones Farmacéuticas"*, más adelante) de un compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del
25 efecto deseado.

Administración y Composiciones Farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas por medio de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la materia, ya sea
5 solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente, dependiendo de la severidad de la enfermedad, de la edad, y de la salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto utilizado, y de otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados
10 satisfactorios sistémicamente con dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 30 miligramos/kilogramo de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo en seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos, convenientemente
15 administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 500 miligramos de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como
20 composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en
25 una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas

que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación, o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con: a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular en un pre-

31

concentrado en microemulsión (MEPC). Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a 40 miligramos/mililitro en una mezcla del 56 por ciento de PEG400, el 29 por ciento de Cremophor EL, y el 15 por ciento de ácido oleico. Primero se prepara la mezcla, sin un compuesto de la fórmula I, mediante vórtex/agitación. Se agrega un compuesto de la invención, y se emplea sonicación para dispersar el polvo en el vehículo. La mezcla se calienta a 80°C en un baño de agua durante aproximadamente una hora agitando, con sonicación, cada 15 minutos. Esta mezcla es físicamente y químicamente estable a temperatura ambiente durante aproximadamente una semana.

Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, de preferencia son soluciones acuosas, ungüentos, cremas, o geles bien conocidos

en la técnica. Éstos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en
5 cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o
más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por
ejemplo, se pueden presentar efectos sinérgicos con otros agentes
anti-tumorales o anti-proliferativos, por ejemplo, inhibidores
mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos de
10 intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del
ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores
de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, anti-hormonas,
anti-andrógenos, un agente contra la angiogénesis, inhibidores de
cinasa, inhibidor de cinasa pan, o inhibidor del factor de crecimiento.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar en
cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o
más excipientes adecuados seleccionados a partir de almidón de
maíz, almidón de papa, almidón de tapioca, pasta de almidón,
almidón pre-gelatinizado, azúcares, gelatina, gomas naturales,
20 gomas sintéticas, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto,
gomas guar, celulosa, etil-celulosa, acetato de celulosa, carboxi-
metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-
celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina,
silicato de magnesio y aluminio, polivinil-pirrolidona, talco, carbonato
25 de calcio, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico,

sorbitol, agar-agar, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poliacrilina-potasio, glicolato de almidón de sodio, arcillas, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, 5 glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril-sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de soya, estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, sílice, y 10 combinaciones de los mismos.

Una modalidad de la invención es un método de la reivindicación 12 ó 13, el cual además comprende administrar al sujeto un agente terapéutico adicional. El agente terapéutico adicional comprende un fármaco contra el cáncer, un medicamento 15 para el dolor, un anti-emético, un anti-depresivo, o un agente anti-inflamatorio. Además, el agente terapéutico adicional es un inhibidor diferente de cinasa Raf o un inhibidor de MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, cinasa de proteína C, una cinasa MAP, una cinasa MAPK, o ERK, y se administra al sujeto concurrentemente con un 20 compuesto de la invención.

Por ejemplo, la adición de un inhibidor de MEK en combinación con un inhibidor de RAF conduce a una inhibición significativa de la señalización de ERK y en consecuencia, a una disminución en la proliferación celular y en la transformación. Debido a que los 25 tratamientos con el inhibidor de MEK solo han conducido a

toxicidades limitantes de la dosis en la clínica, una combinación de inhibidor de Raf más MEK representa una estrategia de tratamiento superior. Los ejemplos de los inhibidores de MEK son AS703026 (EMD Serono); MSC1936369B (EMD Serono); GSK1120212 (GlaxoSmithKline); AZD6244 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); PD-0325901 (Pfizer); ARRY-438162 (Array BioPharma); RDEA119 (Ardea Biosciences, Inc.); GDC0941 (Genentech); GDC0973 (Genentech); TAK-733 (Millennium Pharmaceutical Products, Inc.); RO5126766 (Hoffmann-La Roche); y XL-518 (Exelixis).

En otra modalidad de la invención, están las combinaciones y los métodos para el tratamiento de cáncer, los cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Breve Descripción de la Invención (inhibidor de Raf), y cuando menos un inhibidor de cinasa de proteína MEK.

Cuando los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos co-administrados, desde luego, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etc.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprenden: a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se da a conocer en la presente, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) cuando menos un co-agente. El kit puede comprender

instrucciones para su administración.

Los términos “co-administración” o “administración combinada”, o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente sean administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término “combinación farmacéutica”, como se utiliza en la presente, 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, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

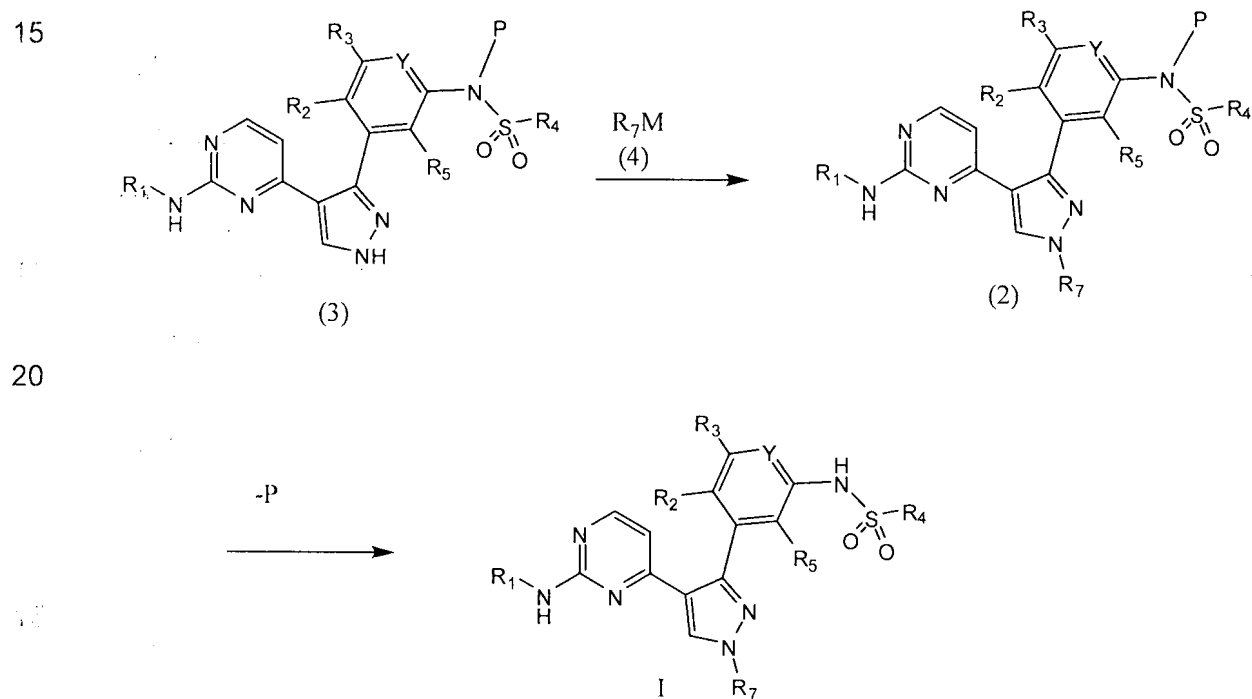
Procesos para la Elaboración de los Compuestos de la Invención

La presente invención también incluye procesos para la

preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción I:

Esquema de Reacción I



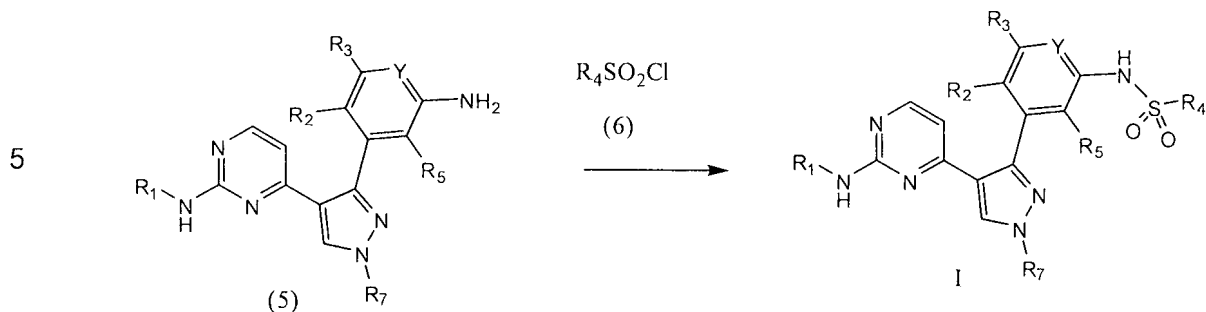
24

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , e Y son como se definen en la Breve Descripción de la Invención, p es un grupo protector adecuado (por ejemplo, MEM, MOM, SEM, R_4SO_2 , y similares), y M es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metan-sulfoniloxilo, p-toluen-sulfoniloxilo, y similares). Un compuesto de la fórmula I se puede sintetizar mediante la remoción del grupo protector P a partir de un compuesto de la fórmula 2 (por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido fuerte, tal como cloruro de hidrógeno, en la presencia de un solvente prótico, tal como metanol o agua cuando p es MEM, MOM, o SEM; o mediante el tratamiento con carbonato de sodio o de potasio acuoso o metanólico, opcionalmente en la presencia de un co-solvente, tal como tolueno, cuando p es un segundo grupo sulfonilo R_4SO_2).

Los compuestos de la fórmula 2 se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 3 con un agente alquilante de la fórmula 4 en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida, sulfóxido de dimetilo, y similares), y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, hidruro de sodio, y similares). La reacción procede en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, y puede tomar hasta aproximadamente 24 horas para completarse. La mezcla de reacción se hace reaccionar además opcionalmente para remover cualesquiera grupos protectores.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de Reacción II:

Esquema de Reacción II



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Y son como se definen en la

10 Breve Descripción de la Invención. Un compuesto de la fórmula I se puede sintetizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 5 con un reactivo sulfonylante de la fórmula 6 en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina, trietil-amina, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridina; y similares), y un solvente adecuado (tal como

15 piridina, dicloro-metano, 2-metil-tetrahidrofurano, y similares). La reacción procede en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, y puede tomar hasta aproximadamente 24 horas para completarse. La mezcla de reacción se hace reaccionar además opcionalmente para remover

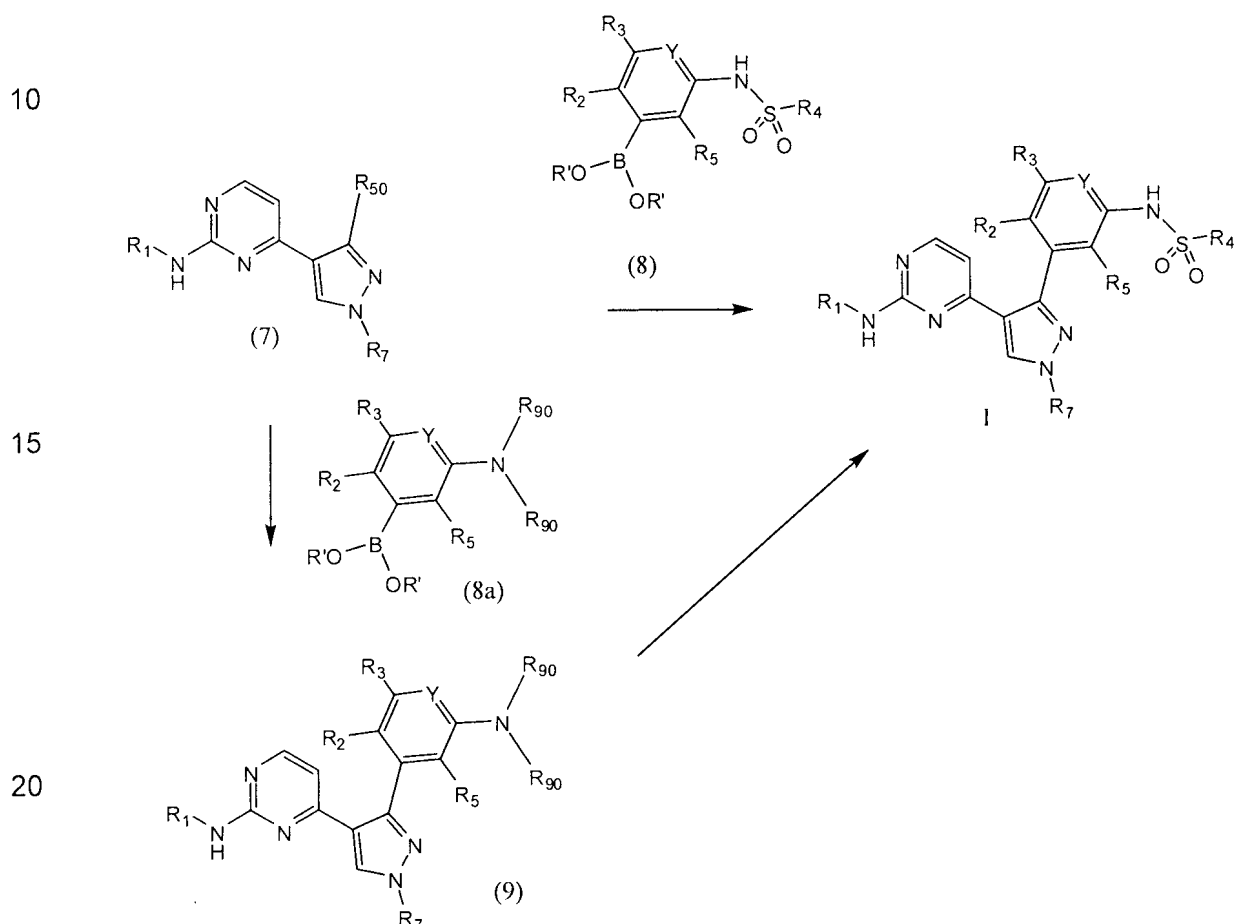
20 cualesquiera grupos protectores. En algunas instancias, el reactivo sulfonylante puede reaccionar dos veces para producir un derivado de bis-sulfonyl. En este caso, el compuesto de bis-sulfonyl se puede convertir hasta un compuesto de la fórmula I mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio

25 o de potasio, o carbonato de sodio o de potasio) en la presencia de

un solvente prótico, tal como metanol o agua, opcionalmente en la presencia de un co-solvente, tal como tolueno o 2-metil-tetrahidrofurano. La reacción tiene lugar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, y puede tomar hasta aproximadamente 24 horas para completarse.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de Reacción III:

Esquema de Reacción III



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Y son como se definen en la Breve Descripción de la Invención, R_{50} es un grupo saliente (por ejemplo, yodo, bromo, cloro, trifluoro-metan-sulfoniloxilo, y

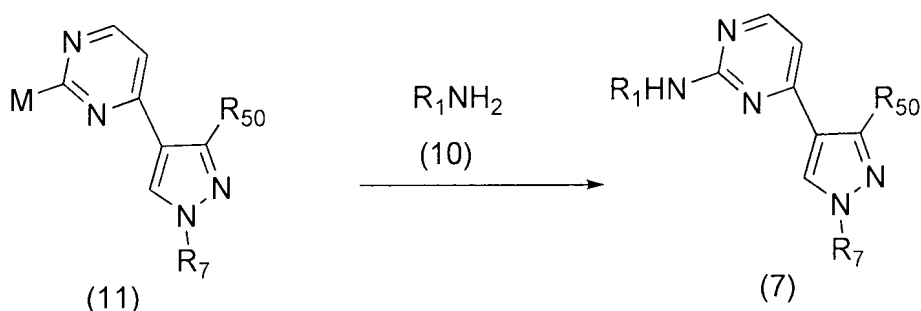
similares), cada R' puede ser, por ejemplo, hidrógeno, metilo, y similares, o los dos grupos R' se pueden unir entre sí para formar un éster de boronato cíclico. Los dos grupos R₉₀ pueden ser cada uno hidrógeno, o los dos grupos R₉₀, tomados juntos, pueden representar un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, un R₉₀ puede ser hidrógeno y el otro puede ser BOC). Un compuesto de la fórmula la se puede sintetizar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 7 con un compuesto de la fórmula 8 en la presencia de un catalizador de metal de transición adecuado (por ejemplo, tetraquis-(trifenil-fosfina-paladio)(0) o PdCl₂(dppf), un solvente adecuado (por ejemplo, DME, dioxano, tolueno, etanol, y similares), y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio anhidro, o una solución acuosa de carbonato de sodio, y similares). La reacción procede en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, y puede tomar hasta aproximadamente 24 horas para completarse. La mezcla de reacción se hace reaccionar además opcionalmente para remover cualesquiera grupos protectores.

Un compuesto de la fórmula I también se puede preparar mediante un protocolo similar de reacción de Suzuki, en donde el compuesto de la fórmula 7 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula 8a para generar un compuesto de la fórmula 9. En seguida de la desprotección de los grupos R₉₀, una reacción de sulfonilación, como se describe para el Esquema de Reacción II, genera un compuesto de la fórmula Ia.

Será apreciado por un experto en este campo que también se podrían emplear otras reacciones de acoplamiento organometálico, por ejemplo, utilizando reactivos de estaño (acoplamiento de Stille) o reactivos de zinc (acoplamiento de Negishi), en lugar de la reacción de acoplamiento de Suzuki, utilizando los reactivos de boro descritos en el Esquema de Reacción III.

Los compuestos de la fórmula 7 se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción IV:

Esquema de Reacción IV

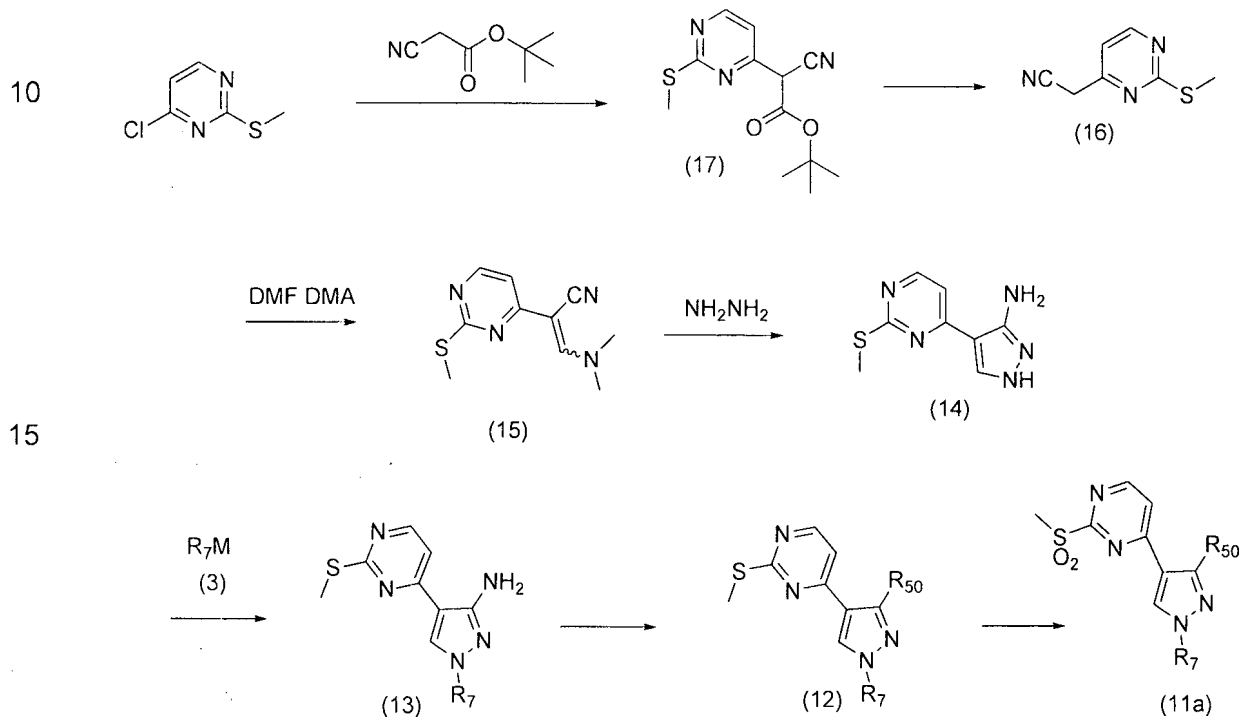


En este caso, M es un grupo saliente (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metan-sulfonilo, y similares), R_{50} es un grupo saliente (por ejemplo, yodo, bromo, cloro, trifluoro-metan-sulfoniloxilo, y similares), y R_7 es como se define en la Breve Descripción de la Invención. Un compuesto de la fórmula 7 se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de amina de la fórmula 10 con un compuesto de la fórmula 11. La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietil-amina, carbonato de potasio, y similares), en un solvente, tal como isopropanol, sulfóxido de dimetilo, NMP, o dioxano, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 120°C.

En algunas instancias, se pueden llevar a cabo subsiguientemente transformaciones adicionales del grupo R_1 recientemente introducido, para llegar al grupo R_1 final pretendido.

Los compuestos de la fórmula 11a, los cuales son un subconjunto de los compuestos de la fórmula 11, en donde M es metan-sulfonilo, se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción V:

Esquema de Reacción V



En donde R_7 y R_{50} son como se definen en la Breve Descripción de la Invención. Un compuesto de la fórmula 11a se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 12 con un sistema oxidante adecuado (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico en un solvente de dicloro-metano, u oxono^{MR} en metanol acuoso, y similares), a una temperatura de aproximadamente -78°C a

aproximadamente 50°C. La reacción toma hasta aproximadamente 24 horas para completarse.

Un compuesto de la fórmula 12, en donde R₅₀ es cloro, bromo, o yodo se puede preparar a su vez mediante la reacción de un
5 compuesto de amina de la fórmula 13, con un sistema reactivo de diazotización adecuado (por ejemplo, ácido nitroso en conjunto con una sal de haluro de cobre (I), nitrito de isoamilo en conjunto con yoduro de cobre (I)/yoduro de metileno, nitrito de isoamilo en conjunto con trifluoruro de boro, yodo, y yoduro de potasio en
10 acetonitrilo, y similares). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas para completarse.

Un compuesto de la fórmula 13 se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 14 con un compuesto de la
15 fórmula 3, como se describe para el Esquema de Reacción I.

Un compuesto de la fórmula 14 se puede preparar mediante la ciclación de un compuesto de enamino-nitrilo de la fórmula 15, con hidrazina o con una sal de hidrazina, en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, y similares). La reacción tiene lugar a una
20 temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, y puede tomar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas para completarse.

De una manera alternativa, un compuesto de la fórmula 13 se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula 15 en un
25 procedimiento de un solo paso, mediante la reacción de un

compuesto de la fórmula 15 con una hidrazina mono-sustituida R_7NH-NH_2 . La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, y puede tomar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas para completarse.

5 Un compuesto de la fórmula 15 se puede preparar a su vez mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 16 con dimetil-formamida, DMA, o reactivo de Bredereck, opcionalmente en la presencia de un co-solvente, tal como N,N-dimetil-formamida, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C.
10 La reacción toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse.

 Un compuesto de la fórmula 16 se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula 17 con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido p-toluen-sulfónico, y similares) en un solvente
15 inerte adecuado (por ejemplo, tolueno, y similares). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C, y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse.

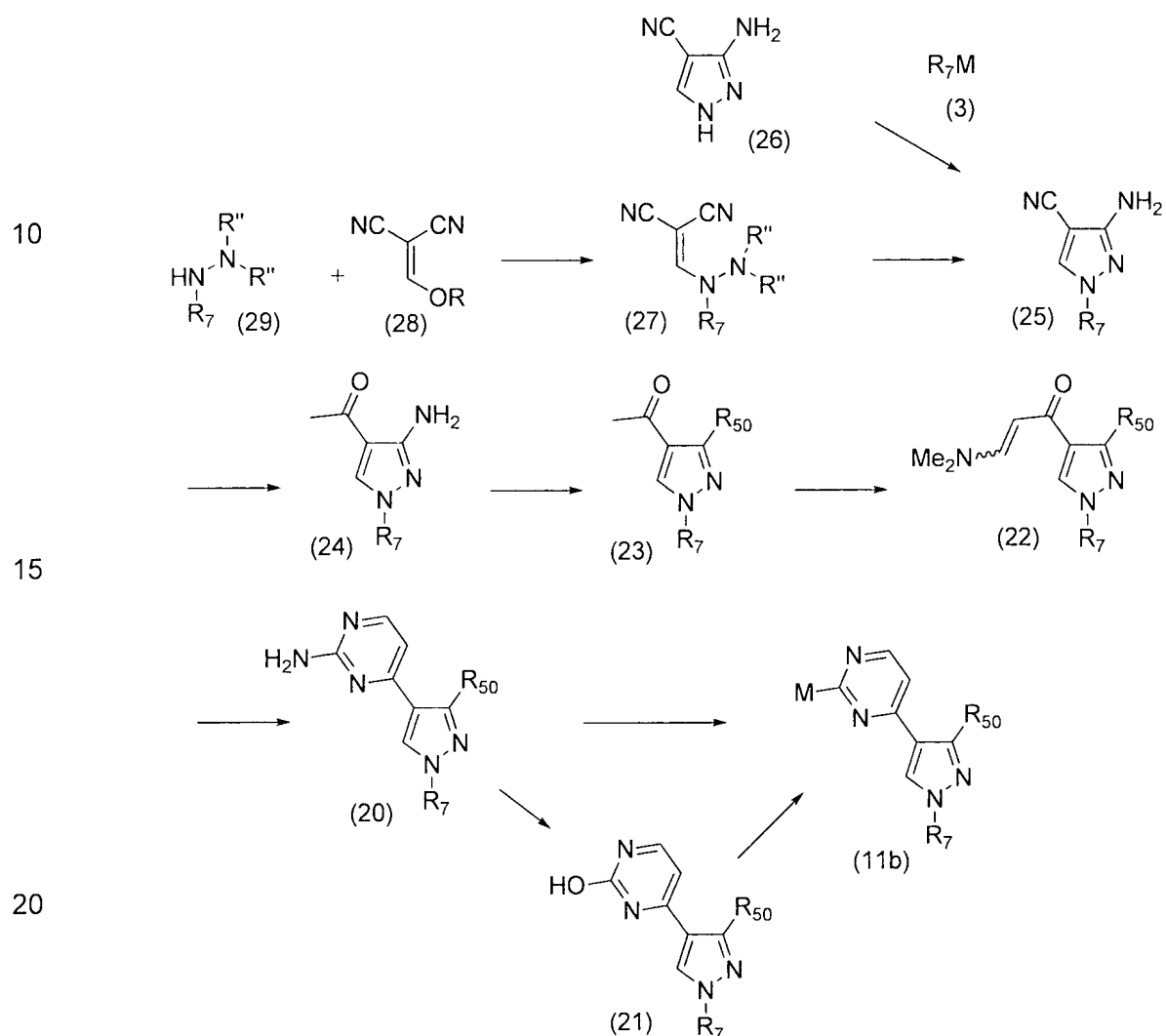
 Finalmente, un compuesto de la fórmula 17 se puede preparar
20 mediante la reacción de la 4-cloro-2-(tiometil)-pirimidina con ciano-acetato de terbutilo, en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio, y similares), y un solvente adecuado (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, y similares), a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 80°C. La reacción toma
25 de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para

completarse.

Los compuestos de la fórmula 11b, los cuales son un subconjunto de los compuestos de la fórmula 11, en donde M es un halógeno, se pueden preparar procediendo como en el siguiente

Esquema de Reacción VI:

Esquema de Reacción VI



en donde R_7 y R_{50} son como se definen en la Breve Descripción de la Invención. Un compuesto de la fórmula 11b, en donde M es un halógeno, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto

de la fórmula 20 con un sistema reactivo de diazotización adecuado (por ejemplo, ácido nitroso en conjunto con una sal de haluro de cobre (I), nitrito de sodio en conjunto con ácido p-toluen-sulfónico y yoduro de potasio). La reacción tiene lugar a una temperatura de
5 aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas para completarse. De una manera alternativa, el tratamiento de un compuesto de la fórmula 20 con un reactivo de diazotización (por ejemplo, nitrito de sodio, y similares), en la presencia de un ácido carboxílico (por
10 ejemplo, ácido trifluoro-acético, y similares) de 0°C a 40°C durante un período de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 6 horas, seguido por el tratamiento con una solución acuosa básica (por ejemplo, una solución acuosa de carbonato de potasio, y similares), proporciona un compuesto de la fórmula 21 (este compuesto puede
15 existir en formas tautoméricas). Subsiguientemente, el tratamiento de un compuesto de la fórmula 21 con un agente de cloración (por ejemplo, oxiclорuro de fósforo, y similares), opcionalmente en la presencia de una base, tal como N,N-dimetil-anilina o DIPEA, y opcionalmente en la presencia de un solvente inerte, tal como
20 acetonitrilo o tolueno, y un aditivo, tal como N,N-dimetil-formamida, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 110°C, y durante un tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas, proporciona un compuesto de la fórmula 11b, en donde M es cloro.

25 Un compuesto de la fórmula 20 se puede preparar a su vez

mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 22 con guanidina o una sal de guanidina (por ejemplo, clorhidrato de guanidina o carbonato de guanidina), opcionalmente en la presencia de una base (por ejemplo, hidróxido de litio, y similares), en un
5 solvente adecuado (por ejemplo, butanol secundario, NMP, y similares), a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 180°C, y durante un tiempo de aproximadamente 2 a aproximadamente 48 horas.

Un compuesto de la fórmula 22 se puede preparar mediante la
10 reacción de un compuesto de la fórmula 23 con dimetil-formamida, DMA, o reactivo de Brederick, opcionalmente en la presencia de un co-solvente, tal como N,N-dimetil-formamida, a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C. La reacción toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para
15 completarse.

Un compuesto de la fórmula 23, en donde R₅₀ es cloro, bromo, o yodo, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de amina de la fórmula 24 con un sistema reactivo de diazotización adecuado (por ejemplo, ácido nitroso en conjunto con una sal de
20 haluro de cobre (I), nitrito de sodio en conjunto con ácido p-toluen-sulfónico y yoduro de potasio, o nitrito de isoamilo en conjunto con trifluoruro de boro-tetrahidrofurano, yodo, yoduro de potasio, y acetonitrilo). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, y toma de
25 aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas para completarse.

Un compuesto de la fórmula 24 se puede preparar a su vez mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 25 con un reactivo organometálico, tal como metil-litio, complejo de metil-litio / bromuro de litio, o un reactivo de haluro de metil-magnesio, en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter, o ciclopropil-metil-éter, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, seguido por el tratamiento con una solución apagadora acuosa. La reacción toma de aproximadamente 2 a aproximadamente 48 horas para completarse.

Un compuesto de la fórmula 25 se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 26 con un compuesto de la fórmula 3, como se describe para el Esquema de Reacción I. De una manera alternativa, un compuesto de la fórmula 25 se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula 27, en donde los dos grupos R", tomados juntos, forman un grupo protector lábil al ácido (por ejemplo, una imina, tal como bencilideno o un carbamato, tal como carbamato de terbutilo). La reacción se lleva a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula 27 con un reactivo ácido acuoso (por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado, y similares), en un solvente, tal como etanol, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C. De preferencia, los dos grupos R", tomados juntos, forman una imina, tal como bencilidina.

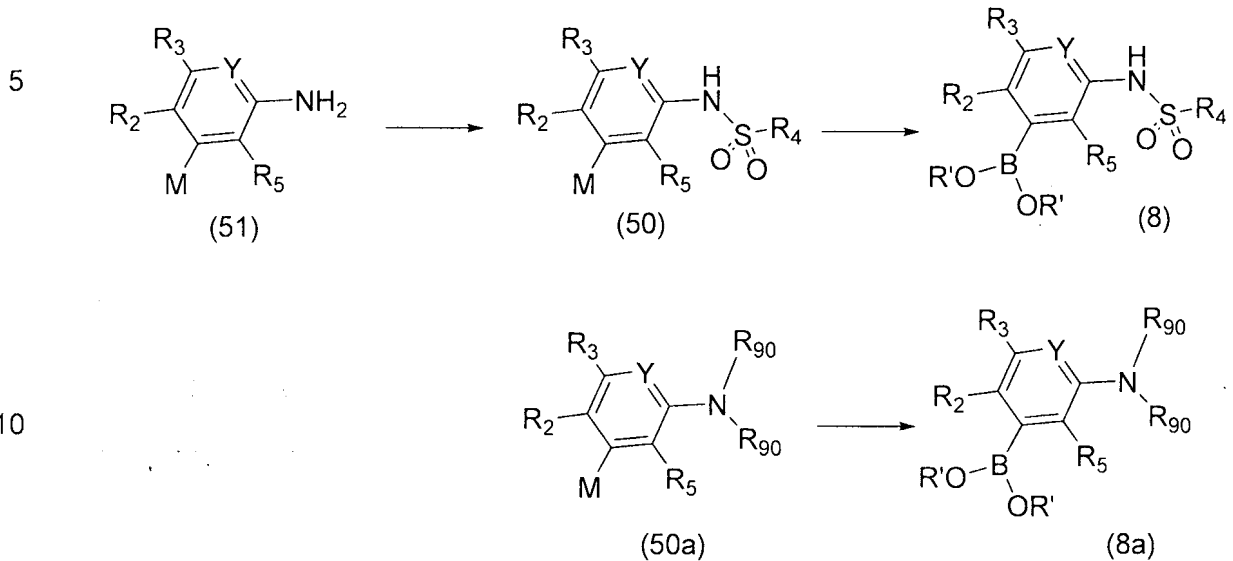
Un compuesto de la fórmula 27 se puede preparar a su vez mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 28 con un

compuesto de la fórmula 29, en donde los dos grupos R", tomados juntos, forman un grupo protector lábil al ácido (por ejemplo, una imina, tal como bencilideno, o un carbamato, tal como carbamato de terbutilo). La reacción se lleva a cabo en un solvente (por ejemplo
5 tolueno, metanol, o etanol), a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 120°C, opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como DMAP, y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse. Opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en un solvente inerte (por ejemplo,
10 tetrahidrofurano, y similares), en la presencia de una base (por ejemplo n-butil-litio, y similares), a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 25°C, durante un tiempo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 12 horas.

Un compuesto de la fórmula 29 se puede preparar mediante los
15 métodos conocidos por los expertos en este campo. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 29, en donde los dos grupos R", tomados juntos, forman un grupo bencilideno, se puede preparar mediante la reacción de benzaldehído con una hidrazina mono-sustituida R_7NHNH_2 , en un solvente, tal como etanol o tolueno, durante
20 aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, y a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 120°C. De una manera alternativa, la reacción se puede llevar a cabo utilizando una sal de hidrazina mono-sustituida (por ejemplo, una sal de clorhidrato o una sal de oxalato, y similares), en conjunto con una
25 base (por ejemplo, acetato de sodio o trietil-amina).

Los compuestos de la fórmula 8 o de la fórmula 8a se pueden preparar como se describe en el siguiente Esquema de Reacción VII:

Esquema de Reacción VII



en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , e Y son como se definen en la Breve Descripción de la Invención, M es un grupo saliente (por ejemplo, yodo, bromo, cloro, trifluoro-metan-sulfoniloxilo, y similares), y cada R' puede ser, por ejemplo hidrógeno, metilo, y similares, o los dos grupos R' se pueden unir entre sí para formar un éster de boronato cíclico. Los dos grupos R_{90} pueden ser cada uno hidrógeno, o los dos grupos R_{90} , tomados juntos, pueden representar un grupo protector de nitrógeno adecuado (por ejemplo, un R_{90} puede ser hidrógeno y el otro puede ser BOC). Los compuestos de la fórmula 8 o de la fórmula 8a se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 50 o de la fórmula 50a, respectivamente, con un compuesto de diboro (por ejemplo, bis-(pinacolato)-diboro, y similares), en la presencia de un catalizador de metal de transición adecuado (por

15

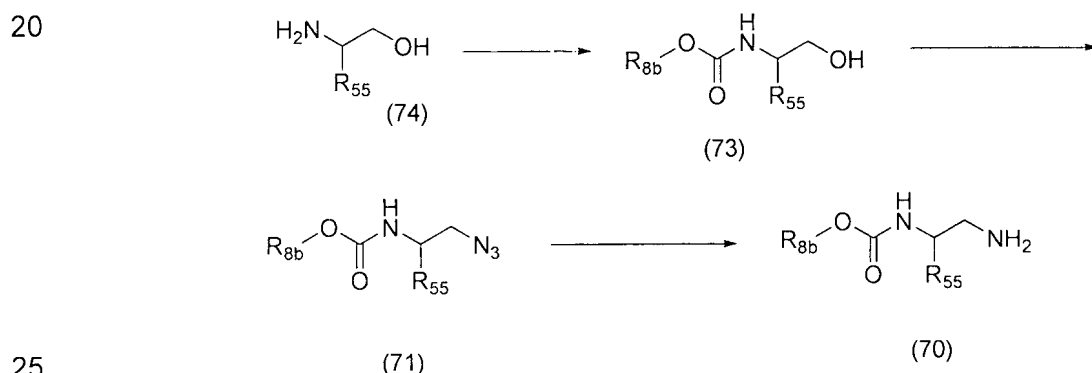
20

25

ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), y una base adecuada (por ejemplo, acetato de potasio, y similares), en un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno, dioxano, y similares). La reacción procede en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C , y puede tomar hasta aproximadamente 24 horas para completarse. Un compuesto de la fórmula 50 se puede preparar a su vez mediante la sulfonilación de un compuesto de la fórmula 51 como se describe para el Esquema de Reacción II. Será apreciado por un experto en este campo, que los compuestos de la fórmula 51 o de la fórmula 50a, por ejemplo, las 3-bromo-anilinas, o las 3-bromo-anilinas protegidas por N-BOC, se puede preparar mediante una variedad de métodos, incluyendo, pero no limitándose a, aquéllos descritos adicionalmente en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

Un compuesto de la fórmula 70 se puede preparar como se describe en el siguiente Esquema de Reacción VIII:

Esquema de Reacción VIII



en donde R_{8b} es como se define en la Breve Descripción de la Invención, y R_{55} se selecciona a partir de un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno. Un compuesto de la fórmula 70 se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula 71 con un sistema reductor adecuado (por ejemplo, hidrogenación sobre un catalizador de paladio, y similares), en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol o acetato de etilo), a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 75°C, durante un período de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 12 horas.

Un compuesto de la fórmula 71 se puede preparar a su vez mediante un proceso de dos pasos que consiste en la conversión del grupo hidroxilo de un compuesto de la fórmula 73 hasta un grupo saliente adecuado, seguida por desplazamiento con el anión de azida. Para el primer paso, los reactivos adecuados incluyen tribromuro de fósforo o cloruro de metan-sulfonilo, en combinación con una base adecuada, tal como trietil-amina. Las reacciones se llevan a cabo en un solvente adecuado (por ejemplo, dicloro-metano, y similares), a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Para el segundo paso, el desplazamiento se lleva a cabo con un reactivo de azida (por ejemplo, azida de sodio, y similares), en un solvente adecuado (por ejemplo, dimetil-formamida o sulfóxido de dimetilo), a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C. La reacción toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse.

dr

De una manera alternativa, la transformación se puede llevar a cabo en un paso, mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula 73 con un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenil-fosfina, y similares), y un reactivo de azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo, y similares), en la presencia de ácido hidrazoico (formado *in situ* a partir de una sal de azida, tal como azida de sodio, y un ácido). La reacción tiene lugar a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 75°C, y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse.

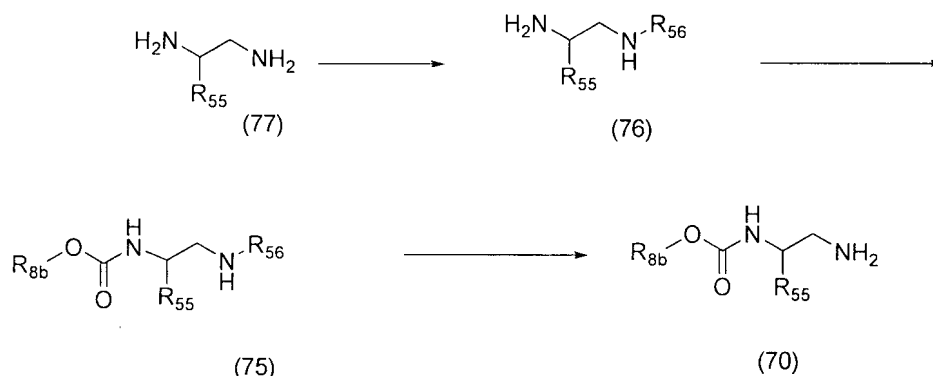
Un compuesto de la fórmula 73 se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula 74 con un cloroformato (por ejemplo, cloroformato de metilo, y similares), o un reactivo alternativo de alcoxi-carbonilación, tal como dicarboxilato de diterbutilo. La reacción tiene lugar en un solvente inerte (por ejemplo, dicloro-metano, y similares), a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 25°C, y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas para completarse. Opcionalmente se puede utilizar una base, tal como trietil-amina. La reacción también se pueden llevar a cabo en un sistema de dos fases que consiste en un solvente, tal como tetrahidrofurano o dioxano, y una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio, a una temperatura de aproximadamente 25°C, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas.

Un compuesto de la fórmula 70 también se puede preparar como se describe en el siguiente Esquema de Reacción IX:

Esquema de Reacción IX

5

10



en donde R_{8b} es como se define en la Breve Descripción de la Invención, R_{55} se selecciona a partir de un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, y R_{56} es un grupo protector adecuado, por ejemplo, benciloxi-carbonilo (CBz). Un compuesto de la fórmula 70 se puede preparar mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula 75. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 70 se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula 75, en donde R_{56} es Cbz, con un sistema reductor adecuado (por ejemplo, hidrogenación sobre un catalizador de paladio, y similares) en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, metanol, metil-terbutil-éter, o acetato de etilo), a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 75°C , opcionalmente en la presencia de un ácido,

93

tal como cloruro de hidrógeno, durante un período de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 12 horas. De una manera alternativa, la desprotección se puede llevar a cabo bajo condiciones de hidrogenación de transferencia, utilizando un donador de hidrógeno adecuado, tal como ácido fórmico, formato de amonio, o 1,4-ciclohexadieno. Un compuesto de la fórmula 75 se puede preparar a su vez mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 76 con un cloroformato (por ejemplo, cloroformato de metilo, y similares), o un reactivo alternativo de alcoxi-carbonilación, tal como dicarboxilato de diterbutilo. La reacción tiene lugar en un solvente inerte (por ejemplo, dicloro-metano, y similares), a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 25°C, y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse. Opcionalmente se puede utilizar una base, tal como trietil-amina. La reacción también se pueden llevar a cabo en un sistema de dos fases que consiste en un solvente, tal como tetrahidrofurano o dioxano, y una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio, a una temperatura de aproximadamente 25°C, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas. Un compuesto de la fórmula 76 se puede preparar mediante la protección de un compuesto de la fórmula 77. Las condiciones de protección se pueden seleccionar para proporcionar preferencialmente o sustancialmente el único isómero de la fórmula 76. De una manera alternativa, se pueden seleccionar condiciones en donde se muestre poca o ninguna preferencia por la

formación del único isómero de la fórmula 77, pero en donde no obstante se pueda aislar un compuesto de la fórmula 76 en una pureza suficiente para su uso adicional. Los medios para obtener esta pureza pueden incluir la cristalización de ya sea la base libre o una sal. Un compuesto de la fórmula 76, en donde R_{56} es Cbz, se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula 77 con cloroformato de bencilo. La reacción tiene lugar en un solvente inerte (por ejemplo, dicloro-metano, y similares), a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 25°C , y toma de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse. Opcionalmente se puede utilizar una base, tal como trietil-amina. La reacción también se pueden llevar a cabo en un sistema de dos fases que consiste en un solvente, tal como tetrahidrofurano o dioxano, y una solución acuosa básica, tal como una solución acuosa de bicarbonato de sodio, a una temperatura de aproximadamente 25°C , durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas. Se puede utilizar una sal de un compuesto de la fórmula 77, en conjunto con una base, tal como trietil-amina o carbonato de sodio, como la introducción, en lugar de la base libre.

Será apreciado por un experto en este campo, que un compuesto de la fórmula 70 puede ser ya sea un solo enantiómero o bien una mezcla de enantiómeros, y que se puede obtener un compuesto de un solo enantiómero de la fórmula 70 empezando con un compuesto de un solo enantiómero apropiado de la fórmula 74 o

dA

de la fórmula 77.

Los ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de la fórmula la se pueden encontrar en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

5 **Procesos Adicionales para la Elaboración de los Compuestos de la Invención**

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido
10 inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar mediante la reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

15 De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermediarios.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención, se pueden preparar a partir de la forma de sal de
20 adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir hasta la base libre correspondiente mediante su tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio,
25 hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en

una forma de sal de adición de base se puede convertir hasta el ácido libre correspondiente mediante su tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

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

Los derivados de pro-fármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos por los expertos ordinarios en este campo (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier y colaboradores, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, se pueden preparar los pro-fármacos apropiados mediante la reacción de un compuesto no derivado de la invención con un agente carbamillante adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxi-alkil-carbano-clorhidato, carbonato de *para*-nitro-fenilo, o similares).

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

as

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una manera conveniente, o se pueden formar durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una manera conveniente mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano, o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales, mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, separar los diaestereómeros, y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos dissociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando la ventaja de estas diferencias. Los diaestereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o de preferencia, mediante técnicas de separación/resolución, basándose en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Una descripción más

detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "*Enantiomers, Racemates and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc. 1981.

En resumen, los compuestos de la Fórmula I se pueden hacer mediante un proceso que involucra:

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

96

Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente.

Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden emplear de una manera similar otros métodos bien conocidos.

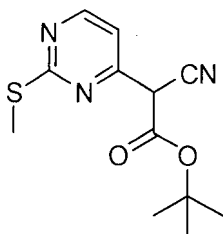
Ejemplos

La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes Intermediarios y Ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la Fórmula I de acuerdo con la invención.

Las abreviaturas empleadas son como sigue: benciloxi-carbonilo (Cbz); terbutoxi-carbonilo (BOC); proliferación celular (CP); dicloro-metano (DCM); N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA); [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$); 1,2-dimetoxi-etano (DME); N,N-dimetil-acetamida (DMA); N,N-dimetil-amino-piridina (DMAP); N,N-dimetil-formamida (DMF); dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (DMF DMA); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetato de etilo (EtOAc); cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC); acetato isopropilo (iPrOAc); metan-sulfonilo (Ms); 2-metil-

tetrahidrofurano (2-metil-tetrahidrofurano); N-metil-pirrolidinona (NMP); tetrahidrofurano (THF); cromatografía de capa delgada (TLC); y ácida para-toluen-sulfónico (pTsOH).

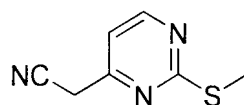
Intermediario. Terbutil-éster del ácido ciano-(2-tiometil-pirimidin-4-il)-acético



A una suspensión de hidruro de sodio (7.15 gramos, 179 milimoles, al 60 por ciento en aceite) en sulfóxido de dimetilo (100 mililitros), se le agregó ciano-acetato de terbutilo (24.8 gramos, 170 milimoles) a 23°C. Después de que cesó el desprendimiento de hidrógeno, se agregó 4-cloro-2-tiometil-pirimidina (13.7 gramos, 85 milimoles). La reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se apagó con cloruro de amonio saturado enfriado con hielo (300 mililitros). El sólido se filtró y se lavó con agua (200 mililitros, 2 veces). Se agregaron 300 mililitros de hexano al sólido, y la suspensión se calentó a 60°C durante 1 hora, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con hexano, para proporcionar el compuesto del título; ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ 7.82 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 1.52 (s, 9H); MS m/z: 266.0 (M + 1).

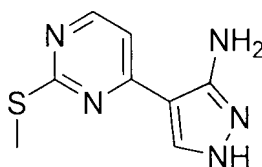
Intermediario. (2-tiometil-pirimidin-4-il)-acetonitrilo

97



A una solución del Intermediario de *tert*-butil-éster del ácido ciano-(2-tiometil-pirimidin-4-il)-acético (5.3 gramos, 20 milimoles) en tolueno anhidro (100 mililitros), se le agregó ácido *p*-toluen-sulfónico (800 miligramos). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título: ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8.56 (*d*, 1H), 7.12 (*d*, 1H), 3.84 (*s*, 2H), 2.57 (*s*, 3H); MS *m/z*: 166.0 (*M* + 1).

Intermediario. 4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina



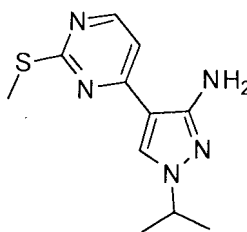
Paso 1. 3-(dimetil-amino)-2-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-acrilonitrilo.

Se agregó dimetil-acetal de *N,N*-dimetil-formamida (30 mililitros) al intermediario de (2-tiometil-pirimidin-4-il)-acetonitrilo (2.62 gramos, 15.7 milimoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró, y el residuo se utilizó sin mayor purificación.

Paso 2. 4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina.

Una mezcla del 3-(dimetil-amino)-2-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-acrilonitrilo crudo a partir del paso anterior (la cantidad entera), y monohidrato de hidrazina (2.36 mililitros, 47 milimoles) en etanol anhidro (75 mililitros), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 2 al 5 por ciento de metanol en dicloro-metano como eluyente), para proporcionar la 4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina: ^1H RMN 400 MHz (DMSO- d_6) δ 11.9 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.23 (s, *br* 1H), 6.43 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.53 (s, 3H); MS m/z : 208.0 (M + 1).

15 Intermediario. 1-isopropil-4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina:



20

El intermediario de 4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina (10.0 gramos, 40 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (200 mililitros), seguido por la adición de 2-yodo-propano (6.3 mililitros, 63 milimoles), y metóxido de sodio (solución al 25 por ciento en peso en metanol, 14.3 mililitros, 63 milimoles). La mezcla

25

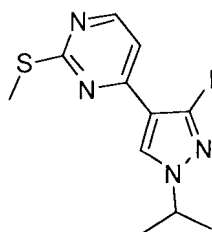
af

se calentó a 50°C con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 días, y entonces se concentró al vacío. El residuo se absorbió en acetato de etilo (200 mililitros), y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera, entonces se
 5 secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar un residuo color café. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar la 1-isopropil-4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina como un sólido; ¹H RMN 400 MHz (CDCl₃) δ
 10 8.23 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.83 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J=2.8 Hz, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS *m/z*: 250.1 (M + 1).

De una manera similar se prepararon:

1-etil-4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina, y
 15 1-metil-4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina.

Intermediario. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina:



Una mezcla del intermediario de 1-isopropil-4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina (4.0 gramos, 16.0 milimoles), nitrito de isopentilo (13.2 gramos, 112 milimoles), y yoduro de metileno (30
 25 mililitros) se calentó a 100°C durante 3 horas. La remoción de los

volátiles al vacío proporcionó un residuo oscuro, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2:1 de hexano/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título como un sólido; MS m/z : 361.1 ($M + 1$).

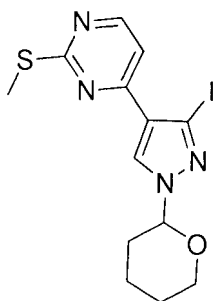
5 De una manera similar se prepararon:

4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina;

4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina; y

4-(3-yodo-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina.

Intermediario. 4-(3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina.

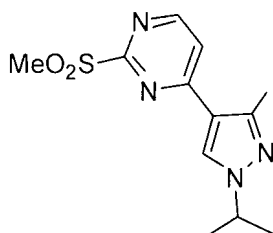


15 Una solución de 4-(3-yodo-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina (270 miligramos, 0.85 milimoles), y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico (32 miligramos, 0.17 milimoles) en 3,4-dihidro-2H-pirano (1 mililitro) se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 por ciento en hexanos como eluyente), para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 402.7 ($M+1$).

25 Intermediario. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(metil-

99

sulfonil)-pirimidina:



5

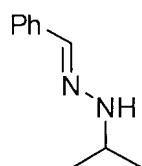
A una solución del intermediario de 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina (4.51 gramos, 12.5 milimoles) en dicloro-metano (60 mililitros) a 0°C, se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (3.65 gramos, pureza del 77 por ciento, 16.3 milimoles). La mezcla se agitó a 0°C bajo nitrógeno durante 3 horas, entonces se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró, para proporcionar la 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(metil-sulfonil)-pirimidina como un sólido. MS m/z : 393.0 ($M + 1$).

15

De una manera similar se prepararon:

4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-(metil-sulfonil)-pirimidina; y

4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metil-sulfonil)-pirimidina.



20

Intermediario. 1-benciliden-2-isopropil-hidrazina

A un matraz de fondo redondo que contiene acetato de sodio anhidro (8.2 gramos, 0.1 moles) en 125 mililitros de etanol al 50 por ciento, se le agregó sal de HCl de isopropil-hidrazina (11.1 gramos,

25

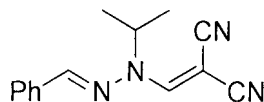
0.1 moles), y benzaldehído (10.6 gramos, 0.1 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se extrajo con éter (250 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración, la concentración, y la co-evaporación con tolueno (3 veces) proporcionaron el compuesto del título como un aceite. MS m/z 163.3 (M + 1).

De una manera similar se prepararon:

10 1-benciliden-2-etil-hidrazina empezando a partir de oxalato de etil-hidrazina, utilizando metanol y trietil-amina en lugar de etanol y acetato de sodio, respectivamente; y

15 1-benciliden-2-metil-hidrazina empezando a partir de metil-hidrazina, utilizando metanol como solvente, sin base alguna agregada.

Intermediario. 2-((2-benciliden-1-isopropil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo:



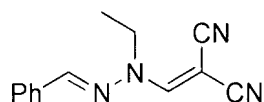
20 Una solución del intermediario de 1-benciliden-2-isopropil-hidrazina (12.9 gramos, 0.079 moles) en 200 mililitros de tetrahidrofurano anhidro se enfrió en un baño de hielo seco/acetona bajo una atmósfera de argón. A esta solución se le agregó n-butil-litio (1.6 M en hexanos, 66 mililitros, 0.106 moles) mediante una
25 jeringa. En seguida de que se completó la adición, la mezcla se agitó

100

a la temperatura del hielo seco durante 5 minutos adicionales. Se agregó una solución de (2-(etoxi-metilen)-malononitrilo (13.6 gramos, 0.11 moles) en tetrahidrofurano (30 mililitros). La mezcla se agitó a la temperatura del hielo seco durante 0.5 horas, y entonces se apagó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción apagada se dejó calentar a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se suspendió en etanol con sonicación. El precipitado resultante se recolectó por medio de filtración, y se lavó con una pequeña cantidad de etanol frío, para obtener el 2-((2-benciliden-1-isopropil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo como un sólido amarillo. El licor madre se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el 2-((2-benciliden-1-isopropil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo adicional. MS m/z 239.2 ($M + 1$).

Intermediario. 2-((2-benciliden-1-etil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo:

20



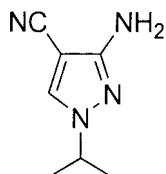
25

A una solución del 2-(etoxi-metilen)-malononitrilo (15.2 gramos, 0.124 moles) en 100 mililitros de tolueno, se le agregó el intermediario de 1-benciliden-2-etil-hidrazina (18.4 gramos, 0.124 moles). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente, y se

formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas adicionales. El precipitado se recolectó sobre un filtro, y se lavó con una pequeña cantidad de etanol frío, para obtener el 2-((2-benciliden-1-etil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo como un sólido.

5 De una manera similar se preparó el 2-((2-benciliden-1-metil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo.

Intermediario. 3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



10

Una mezcla del intermediario de 2-((2-benciliden-1-isopropil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo (9.42 gramos, 40 milimoles), ácido clorhídrico concentrado (5 mililitros), y etanol (50 mililitros), se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó éter (50 mililitros). La mezcla se sonicó, y entonces la capa de éter superior se desechó. Al residuo se le agregaron 20 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el 3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo como un sólido color café. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 1.31 (d, J=7 Hz, 6H); MS *m/z* 151.2 (M + 1).

15

20

25

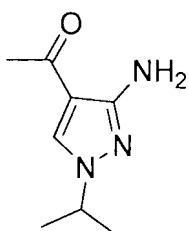
De una manera similar se prepararon:

3-amino-1-etil-1H-pirazol-4-carbonitrilo; y

3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

Intermediario. 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona

5



A una solución del intermediario de 3-amino-1-isopropil-1H-
 10 pirazol-4-carbonitrilo (5.29 gramos, 36.5 milimoles) en 200 mililitros
 de tetrahidrofurano anhidro a 0°C, se le agregó una solución de
 bromuro de metil-magnesio (3 M en éter, 56.5 mililitros, 0.17 moles).
 La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La
 mezcla se enfrió a 0°C, y entonces se apagó con ácido clorhídrico
 15 acuoso al 10 por ciento hasta un pH neutro. La reacción se extrajo
 con una gran cantidad de 9:1 de dicloro-metano/isopropanol. Las
 capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio,
 se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (desde 1:1 de
 20 acetato de etilo/hexanos hasta 9:1 de acetato de etilo/metanol como
 eluyente), para proporcionar el compuesto del título como un sólido
 color café claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 5.62
 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.37 (d, J=7 Hz, 6H); MS *m/z*
 168.2 (M + 1).

25

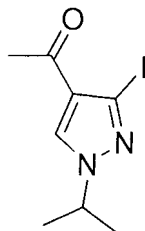
De una manera similar se prepararon:

1-(3-amino-1-etil-1H-pirazol-4-il)-etanona; y

1-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona.

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

5



10

15

20

25

A una solución del intermediario de 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona (3.97 gramos, 24 milimoles), y p-TsOH.H₂O (9.07 gramos, 48 milimoles, 2 equivalentes) en 150 mililitros de acetonitrilo a 0°C, se le agregó por goteo una solución de nitrito de sodio (2.97 gramos, 43 milimoles, 1.8 equivalentes), y yoduro de potasio (8.0 gramos, 48 milimoles, 2.0 equivalentes) en 20 mililitros de agua. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró y entonces se diluyó con agua, y se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de sodio a un pH 9 a 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color café claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (d, J=7 Hz, 6H); MS *m/z* 279.1 (M + 1).

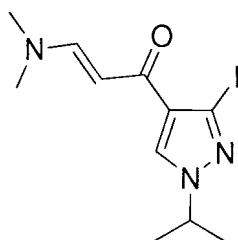
102

De una manera similar se prepararon:

1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-etanona; y

1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona.

Intermediario. 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona:



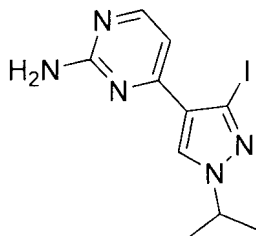
Una mezcla del intermediario de 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona (5.0 gramos, 18.0 milimoles), y dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (50 mililitros) se calentó a 155°C durante 20 horas. La mezcla se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título crudo. MS m/z 334.0 (M + 1).

De una manera similar se prepararon:

3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona; y

3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona.

Intermediario. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina



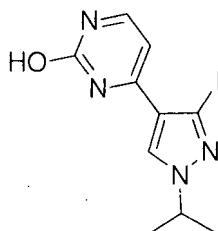
Una mezcla de intermediario de la 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona cruda (4.0 gramos, 12.0 milimoles), clorhidrato de guanidina (2.63 gramos, 27.6 milimoles), hidróxido de litio (635 miligramos, 27.6 milimoles), y butanol secundario (50 mililitros), se calentó con agitación en un recipiente de reacción sellado a 110°C durante 20 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró, entonces se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. Se agregó acetato de etilo al residuo sólido, y la mezcla se sonicó. El producto sólido se recolectó sobre un filtro, se enjuagó con acetato de etilo, y se secó, para dar el compuesto del título como un sólido bronceado. MS m/z 330.0 ($M + 1$).

De una manera similar se prepararon:

4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina; y

4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina.

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



Se agregó nitrito de sodio (314 miligramos, 4.55 milimoles) en porciones a una mezcla agitada del intermediario de 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina (500 miligramos, 1.52 milimoles), y ácido trifluoro-acético (15 mililitros) a 0°C. La mezcla

se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y entonces el solvente se removi6 al vacio. La mezcla cruda se diluy6 con acetato de etilo, y se lav6 con una soluci6n acuosa saturada de carbonato de potasio y salmuera, para proporcionar el compuesto del t6tulo como un s6lido. MS m/z 331.0 ($M + 1$).

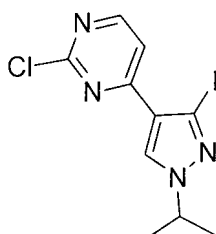
De una manera similar se prepararon:

4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol; y

4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol.

Intermediario. 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-

pirimidina



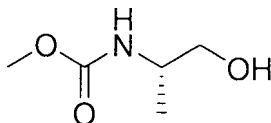
Una soluci6n del intermediario de 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol (438 miligramos, 1.33 milimoles) en oxidloruro de f6sforo (10 mililitros) se calent6 a 110°C durante 16 horas. La mezcla se concentr6 al vacio, entonces se agreg6 cuidadosamente una soluci6n acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos org6nicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del t6tulo como un s6lido amarillo. MS m/z 349.0 ($M + 1$).

De una manera similar se prepararon:

2-cloro-4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina; y

2-cloro-4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina.

Intermediario. (S)-1-hidroxi-propan-2-il-carbamato de metilo



5

A una solución de (S)-alaninol (10 gramos, 130 milimoles), y bicarbonato de sodio (32.8 gramos, 390 milimoles) en THF-H₂O (1:1, 650 mililitros) a 0°C, se le agregó por goteo cloroformato de metilo (11.4 mililitros, 143 milimoles). La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas, y se extrajo entonces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y salmuera, y entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para dar el compuesto del título crudo, el cual se utilizó sin mayor purificación. MS *m/z* 134.1(M + 1).

15

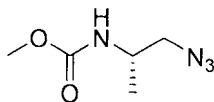
De una manera similar se prepararon:

(R)-1-hidroxi-propan-2-il-carbamato de metilo, utilizando (R)-alaninol en lugar de (S)-alaninol; y

(S)-1-hidroxi-propan-2-il-carbamato de 1,1-dimetil-etilo utilizando dicarbonato de diterbutilo en lugar del cloroformato de metilo.

20

Intermediario. (S)-1-azido-propan-2-il-carbamato de metilo:



25

A una solución del intermediario de (S)-1-hidroxi-propan-2-il-

109

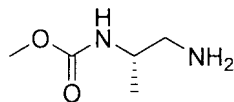
carbamato de metilo (2.65 gramos, 20 milimoles), y trietil-amina (7.0 mililitros, 50 milimoles) en dicloro-metano anhidro (100 mililitros), se le agregó cloruro de metan-sulfonilo (1.91 mililitros, 23.9 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se
 5 extrajo entonces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio 1N y salmuera, y entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto de mesilato crudo se disolvió entonces en dimetil-formamida seca (70 mililitros), y se agregó azida de sodio (5.2 gramos, 80 milimoles). La
 10 mezcla se calentó con agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de
 15 sílice (8:1 de hexano/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar la (S)-1-azido-propan-2-il-carbamato de metilo. MS m/z 159.1(M + 1).

De una manera similar se prepararon:

(R)-1-azido-propan-2-il-carbamato de metilo; y

20 (S)-1-azido-propan-2-il-carbamato de 1,1-dimetil-etilo.

Intermediario. (S)-1-amino-propan-2-il-carbamato de metilo



A una solución del intermediario de (S)-1-azido-propan-2-il-
 25 carbamato de metilo (2.86 gramos, 18.2 milimoles) en acetato de

etilo (200 mililitros), se le agregó paladio al 10 por ciento sobre carbón (húmedo, 286 miligramos). El matraz se desgaseificó y se rellenoó con hidrógeno gas (globo, 1 atmósfera), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se
 5 filtró a través de un cojín de Celite, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró, para dar el (S)-1-amino-propan-2-il-carbamato de metilo crudo, el cual se utilizó sin mayor purificación. ^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 4.79 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H), 1.14 (d, 3H); MS m/z 133.1 ($M + 1$).

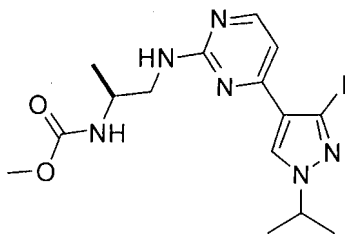
10 De una manera similar se prepararon:

(*R*)-1-amino-propan-2-il-carbamato de metilo; y

(*S*)-1-amino-propan-2-il-carbamato de 1,1-dimetil-etilo.

Intermediario. (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-
 pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo:

15



20

Una solución del intermediario de 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina (1.4 gramos, 4.01 milimoles), (S)-1-amino-propan-2-il-carbamato de metilo (0.8 gramos, 6 milimoles), y trietil-amina (2.8ml, 20 milimoles) en isopropanol (30 mililitros), y dioxano (20 mililitros), se calentó en un recipiente sellado a 125°C durante 48
 25 horas. La mezcla enfriada se concentró al vacío, y se agregó

105

bicarbonato de sodio acuoso al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1:2 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS m/z 445.0 ($M + 1$).

De una manera similar se prepararon:

(R)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo;

(S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de terbutilo;

3-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propano-nitrilo;

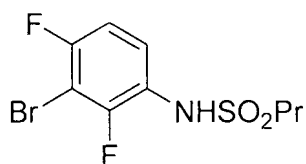
4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-metil-pirimidin-2-amina;

y

N^1 -(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il)- N^2, N^2 -dimetil-etan-1,2-diamina.

Intermediario. N-(3-bromo-2,4-difluoro-fenil)-propan-1-sulfonamida

20

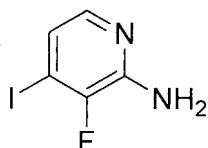


25

Una solución de la 3-bromo-2,4-difluoro-anilina (4.16 gramos, 20 milimoles, Patente Europea Número EP184384), cloruro de n-propan-sulfonilo (4.6 mililitros, 40 milimoles), piridina (8 mililitros),

DMAP (97 miligramos), y dicloro-metano (100 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 8:1 a 3:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para dar el compuesto del título. MS m/z 313.9 ($M + 1$).

Intermediario. 3-fluoro-4-yodo-piridin-2-amina

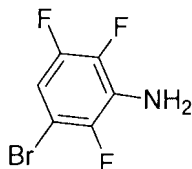


Una solución de la 2-amino-3-fluoro-piridina (1.0 gramos, 8.9 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 mililitros) se trató por goteo a -78°C con n-butil-litio (1.6 M en hexanos, 13.9 mililitros, 22.3 milimoles). En seguida de la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, y entonces se agregó una solución de yodo (10.2 gramos, 40.1 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se lavaron con tiosulfato de sodio, bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 8:1 a 2:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título. MS m/z 238.9 ($M + 1$).

De una manera similar se preparó:

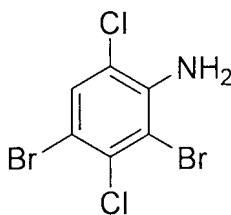
3-cloro-4-yodo-piridin-2-amina.

Intermediario. 3-bromo-2,5,6-trifluoro-anilina



5 A un tubo de microondas se le agregó 1-bromo-2,3,4,5-tetrafluoro-benceno (1.0 gramos), y hidróxido de amonio acuoso al 28 por ciento (5 mililitros). La mezcla se calentó bajo irradiación con microondas a 150°C durante 2 horas, entonces la mezcla se vertió en agua, y se extrajo con hexano. La capa orgánica se separó, se secó
10 con MgSO₄, y entonces se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (9:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (m, 1H), 3.95 (br s, 2H) ppm; MS *m/z*: 226, 228
15 (M+H)⁺.

Intermediario. 2,4-dibromo-3,6-dicloro-anilina

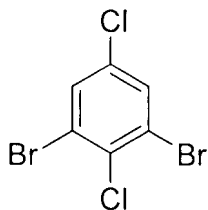


20 Una mezcla de 2,5-dicloro-anilina (0.2 gramos), *N*-bromo-succinimida (0.48 gramos), y tetrahidrofurano (20 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (8:2 de hexanos/acetato de etilo como
25

eluyente), para proporcionar el compuesto del título. MS m/z : 318 (M+H)⁺.

Intermediario. 1,3-dibromo-2,5-dicloro-benceno

5

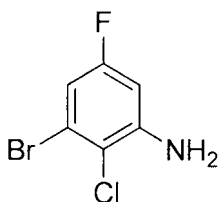


10

Una mezcla agitada de 2,4-dibromo-3,6-dicloro-anilina (5.0 gramos), nitrito de terbutilo (3.3 gramos), y EtOH (50 mililitros), se calentó en un tubo sellado a 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (hexanos como eluyente), para proporcionar el compuesto del título. MS m/z : 303 (M+H)⁺.

Intermediario. 3-bromo-2-cloro-5-fluoro-anilina

15



Paso 1. 3-bromo-2-cloro-N-(difenil-metilen)-5-fluoro-anilina.

20

Una mezcla del 2,6-dibromo-4-fluoro-1-cloro-benceno (865 miligramos, 3 milimoles), benzofenona-imina (0.61 mililitros, 3.6 milimoles), Pd₂(dba)₃ (137 miligramos, 0.15 milimoles), terbutóxido de sodio (432 miligramos, 4.5 milimoles), (S)-BINAP (280 miligramos, 0.45 milimoles), y tolueno (30 mililitros), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase

25

107

orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice (de 40:1 a 20:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título como un polvo. MS m/z 388.9 (M + 1).

Paso 2. 3-bromo-2-cloro-5-fluoro-anilina.

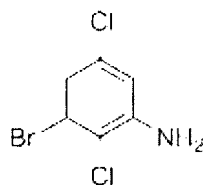
Una solución de la 3-bromo-2-cloro-N-(difenil-metilen)-5-fluoro-anilina (1.16 gramos) en tetrahidrofurano (20 mililitros) se trató con ácido clorhídrico 2N (1.5 mililitros, 1 equivalente), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (de 40:1 a 15:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título, contaminado por benzofenona. MS m/z 223.9 (M + 1).

De una manera similar se prepararon:

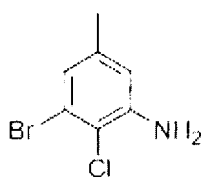
3-bromo-2,5-dicloro-anilina;

3-bromo-2-cloro-5-metil-anilina; y

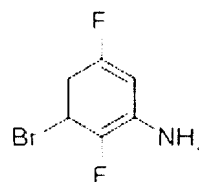
3-bromo-2,5-difluoro-anilina.



3-bromo-2,5-dicloro-anilina

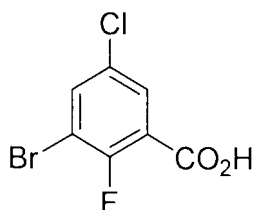


3-bromo-2-cloro-5-metil-anilina



3-bromo-2,5-difluoro-anilina

Intermediario. Ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzoico



5 Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (4.31
gramos, 20 milimoles) se agregó por goteo a una solución a -78°C de
LDA en tetrahydrofurano (preparado a partir de di-isopropil-amina
10 (3.38 mililitros, 24 milimoles), y n-BuLi (1.6 M, 13.1 mililitros, 21
milimoles)). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, y entonces
se transfirió lentamente (de aproximadamente 30 a 60 minutos), por
medio de una cánula, a una mezcla agitada de hielo seco y
tetrahydrofurano (40 mililitros) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C
15 durante 1 hora, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente
(desprendimiento de gas). La mezcla se concentró, y entonces se
trató con 50 mililitros de una solución de hidróxido de sodio 1N. La
mezcla se extrajo con acetato de etilo (se desechó). La capa acuosa
se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y entonces se extrajo con
20 cloroformo (400 mililitros, 3 veces). El extracto de cloroformo se
secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para
proporcionar el compuesto del título crudo. El producto estaba
contaminado con una pequeña cantidad del producto isomérico de
ácido 2-bromo-6-cloro-3-fluoro-benzoico. ^1H RMN para el compuesto
25 del título de ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzoico: (400 MHz,

108

CDCl₃) δ 7.93 (dd, 1H, J = 2.8, 5.6 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 2.8, 5.6 Hz) ppm.

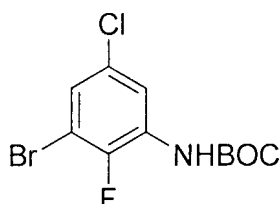
De una manera similar se prepararon:

ácido 3-bromo-2,6-difluoro-benzoico; y

5 ácido 3-bromo-2-fluoro-5-metil-benzoico.

Intermediario. 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de terbutilo

10



15

20

Una solución del intermediario crudo de ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzoico (2.03 gramos, 8 milimoles), difenil-fosforil-azida (2.07 mililitros, 9.6 milimoles, 1.2 equivalentes), y di-isopropil-etil-amina (1.67 mililitros, 9.6 milimoles, 1.2 equivalentes) en 1:1 de terbutanol/tolueno (25 mililitros), se calentó a 110°C durante 36 horas. La mezcla se concentró, entonces se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 30:1 a 10:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente), para proporcionar el compuesto del título. MS *m/z*: 267.8 (M+H)⁺. (M-^tBu).

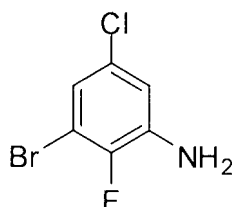
De una manera similar se prepararon:

3-bromo-2,6-difluoro-fenil-carbamato de terbutilo; y

25

3-bromo-2-fluoro-5-metil-fenil-carbamato de terbutilo.

Intermediario. 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-anilina



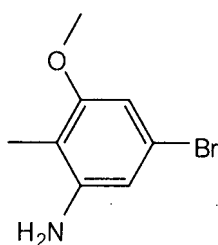
5

Una solución de 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de
terbutilo (900 miligramos, 2.78 milimoles) en DCM/TFA (1:1, 20
mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla
de reacción se concentró, entonces el residuo se absorbió en acetato
de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La
capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se
concentró, para proporcionar el compuesto del título crudo (736
miligramos). MS m/z 223.9 (M+1).

10

Intermediario. 5-bromo-3-metoxi-2-metil-anilina:

15



Una mezcla de reacción heterogénea de 4-bromo-2-metoxi-6-
nitro-tolueno (500 miligramos, 2.032 milimoles), ácido acético (20
mililitros), y hierro (1135 miligramos, 20.32 milimoles), se agitó a
temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó acetato de etilo,
entonces la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se
concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución
acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo

20

25

25

20

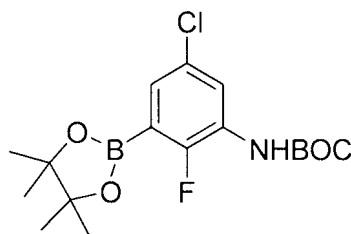
2

20

109

con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el compuesto del título. MS m/z : 218.0 (M+H)⁺.

- 5 Intermediario. 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo:



10

Una mezcla del intermediario de 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de terbutilo (1.45 gramos, 4.46 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (1.7 gramos, 6.69 milimoles), acetato de potasio (1.53 gramos, 15.6 milimoles), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (163 miligramos, 0.22 milimoles), y dioxano (100 mililitros), se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se absorbió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El compuesto crudo se diluyó con hexano caliente (600 mililitros), se calentó hasta 65°C durante 30 minutos. Entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla color café se filtró a través de Celite, y la torta del filtro se lavó con hexanos. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite color

15
20
25

amarillo. MS m/z 233 (M-pinacol-*t*Bu).

De una manera similar se prepararon:

5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
anilina;

2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-
5 carbamato de terbutilo;

N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
fenil)-propan-1-sulfonamida;

2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano;

2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
10 anilina;

2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
anilina;

2,5-dicloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina;

2-cloro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
15 anilina;

2-fluoro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
fenil-carbamato de terbutilo;

3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-
amina;

20 2,3,6-trifluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
anilina;

3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-
amina;

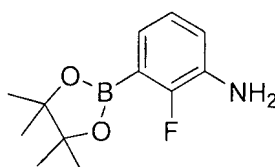
3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina;

25 3-metoxi-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-

anilina.

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

5

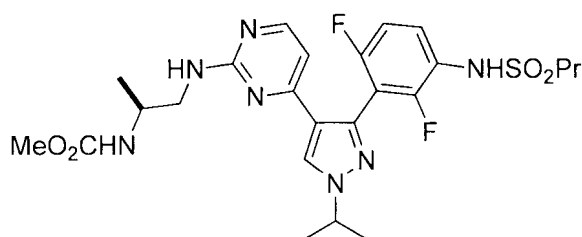


Una mezcla del intermediario de 2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 miligramos), paladio al 10 por ciento sobre carbón (50 miligramos), y acetato de etilo (20 mililitros), se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se salpicó con nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó sin mayor purificación. MS m/z 237.1 ($M + 1$).

Ejemplo 1

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

20



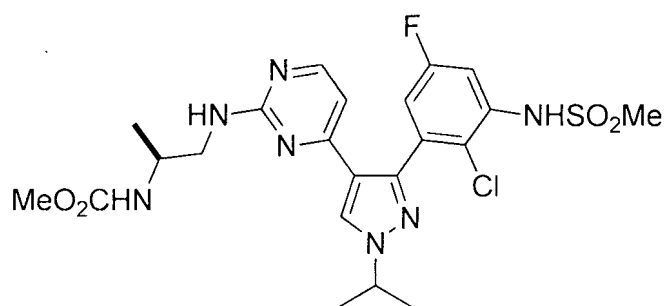
Una mezcla del intermediario crudo de N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propan-1-sulfonamida (854 miligramos), el intermediario de (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato

25

de metilo (350 miligramos, 90 por ciento puro), tetraquis-(trifenil-
fosfina)-paladio(0) (90 miligramos), una solución acuosa de
carbonato de sodio 2 M (6 mililitros), tolueno (50 mililitros), y etanol
(6 mililitros), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla enfriada
se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados
se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de
sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante
cromatografía en gel de sílice (de 70:1 a 40:1 de dicloro-
metano/metanol como eluyente), para proporcionar el compuesto del
título.

Ejemplo 2

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



Paso 1. (S)-1-(4-(3-(3-amino-2-cloro-5-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo.

Una mezcla del intermediario crudo de 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (214 miligramos), el intermediario de (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo (68 miligramos,

0.14 milimoles), tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (16 miligramos), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3 mililitros), tolueno (18 mililitros), y etanol (3 mililitros), se calentó a 85°C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 60:1 a 40:1 de dicloro-metano/metanol como eluyente), para proporcionar el compuesto del título (46 miligramos) contaminado con (S)-1-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo. MS m/z 462.1 ($M + 1$).

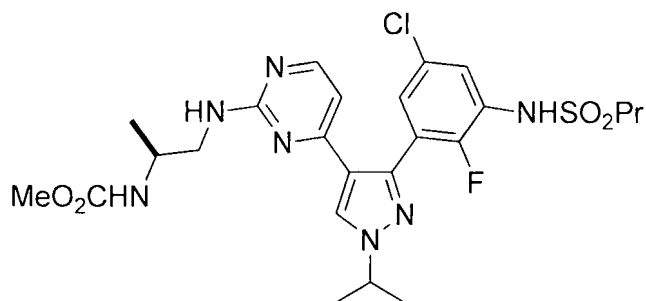
Paso 2. (S)-1-(4-(3-(2-cloro-5-fluoro-3-(metan-sulfonamido)-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo.

Una mezcla del producto de anilina del paso 1 (46 miligramos), piridina (2 mililitros), trietil-amina (1 mililitro), dicloro-metano (4 mililitros), y cloruro de metan-sulfonilo (23 microlitros, 0.3 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró, entonces el residuo se absorbió en una mezcla de tolueno (9 mililitros), etanol (1 mililitro), carbonato de sodio (2 gramos), y agua (10 mililitros). La mezcla agitada se calentó a 85°C durante 16 horas. El procesamiento como para el Paso 1 proporcionó el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 60:1 a 40:1 de dicloro-metano/metanol como eluyente), para proporcionar el compuesto del

título.

Ejemplo 3

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



Paso 1. (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(terbutoxi-carbonil-amino)-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo.

Una mezcla del intermediario crudo de 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de
 15 terbutilo (2.0 gramos), el intermediario de (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo (600 miligramos, 1.34 milimoles), tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (150 miligramos, 0.13 milimoles), una solución acuosa de
 20 carbonato de sodio 2 M (6.7 mililitros, 13.5 milimoles), tolueno (80 mililitros), y etanol (6 mililitros), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó
 25 mediante cromatografía en gel de sílice (de 80:1 a 60:1 de dicloro-

metano/metanol como eluyente), para proporcionar el compuesto del título contaminado con óxido de trifenil-fosfina. MS m/z 562.1 ($M + 1$).

Paso 2. (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo.

Una solución del (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(terbutoxi-carbonil-amino)-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo parcialmente purificado (1.15 gramos) en dicloro-metano (50 mililitros), y ácido trifluoro-acético (20 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se removieron, y entonces se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y entonces los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto se obtuvo mediante cromatografía en gel de sílice (de 60:1 a 40:1 de dicloro-metano/metanol como eluyente); MS m/z 462.1 ($M + 1$).

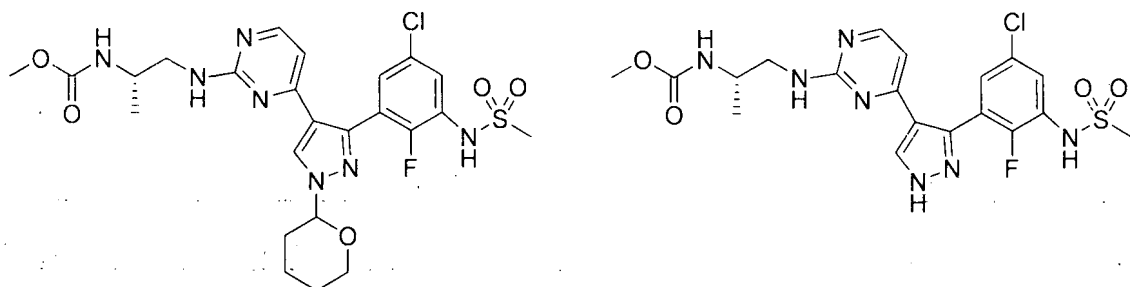
Paso 3. N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}-pirimidin-2-il)-amino]-propan-2-il]-carbamato de metilo.

Una mezcla de (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo (41 miligramos, 0.09 milimoles), trietil-amina (1 mililitro), y dicloro-metano (4 mililitros), se trató con cloruro de propan-sulfonilo (40 miligramos, 0.27 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. La mezcla cruda se concentró, y el residuo se absorbió en una mezcla de tolueno (9 mililitros), etanol (1 mililitro), carbonato de sodio (2 gramos), y agua (10 mililitros). La mezcla agitada se calentó a 85°C durante 16 horas. El procesamiento como para el Paso 1 proporcionó el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 60:1 a 40:1 de dicloro-metano/metanol como eluyente), para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 4

- 10 N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo (Compuesto 33 en la Tabla 1) y
N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo
 15 (Compuesto 31 en la Tabla 1)



20 Paso 1. 5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-anilina.

Se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, Paso 1, empezando a partir del intermediario de 4-(3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(tiometil)-pirimidina y el

25

intermediario de 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina. MS m/z 420.0 ($M + 1$).

Paso 2. N-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-fenil)-metan-sulfonamida), y
5 N-(5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-fenil)-N-(metil-sulfonil)-metan-sulfonamida.

A una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-(4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-anilina (233 miligramos, 0.55 milimoles), y trietil-amina (2 mililitros) en dicloro-
10 metano (10 mililitros), se le agregó cloruro de metan-sulfonilo (0.13 mililitros, 1.66 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, proporcionando una mezcla de los compuestos del título (análisis de LCMS). Se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y salmuera, entonces la capa orgánica se secó sobre
15 sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar la mezcla del título cruda, la cual se utilizó sin mayor purificación. MS m/z mono-sulfonamida 498.0 ($M + 1$); bis-sulfonamida 576.0 ($M + 1$).

Paso 3. N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-
20 carbamato de metilo.

La mezcla del producto crudo a partir del Paso 2 se disolvió en THF-H₂O (1:1, 30 mililitros), y se trató a temperatura ambiente con Oxone® (1.68 gramos, 2.75 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se agregó
25 acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa

de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera, entonces se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se disolvió en NMP (5 mililitros), y se trató con el intermediario de (S)-1-amino-propan-2-il-carbamato de metilo (146 miligramos, 1.1 milimoles), y carbonato de sodio (233 miligramos, 2.2 milimoles). La mezcla se calentó con agitación a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, y se lavó entonces con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en diclorometano como eluyente), para proporcionar el compuesto del título.

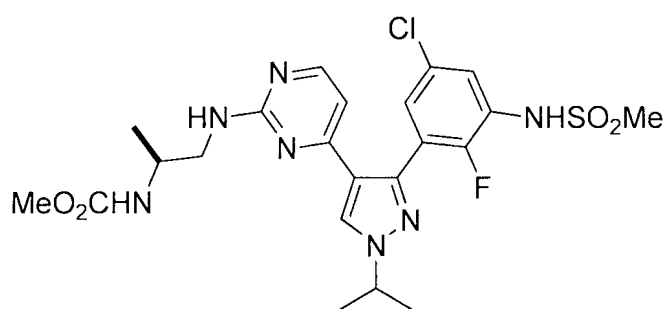
Paso 4. N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

A una solución de (2S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(metil-sulfonamido)-fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo (94 miligramos, 0.16 milimoles) en metanol (15 mililitros), se le agregó ácido clorhídrico concentrado (0.5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso para ajustar el pH a 9, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 30:1 a 15:1 de diclorometano/metanol como eluyente), para proporcionar el compuesto del

título.

Ejemplo 5

N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-
(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-
 5 carbamato de metilo (Compuesto 9 en la Tabla 1)



Se agregó cloruro de metan-sulfonilo (0.277 mililitros, 3.57 milimoles) a una solución de (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-
 10 carbamato de metilo (550 miligramos, 1.2 milimoles) en dicloro-
 metano (30 mililitros), y piridina (10 mililitros), y la mezcla se agitó a
 15 temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó una solución
 acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato
 de etilo, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre
 sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó
 20 mediante cromatografía en gel de sílice (de 60:1 a 40:1 de dicloro-
 metano/metanol), para proporcionar el compuesto del título. Se
 describe una síntesis alternativa en el Ejemplo 6 más adelante.

También se aislaron a partir de la mezcla de reacción los
 siguientes:

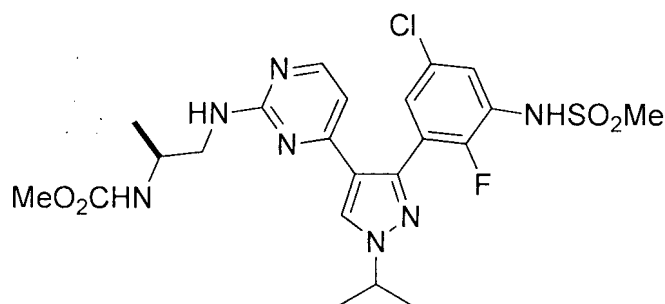
25 N-[(2S)-2-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-

(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-amino)-propil]-carbamato de metilo (Compuesto 32 en la Tabla 1);

N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-5-cloro-2-fluoro-fenil}-metan-sulfonamida (Compuesto 30 en la Tabla 1).

Ejemplo 6

N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il)-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo (Compuesto 9 en la Tabla 1)



Paso 1. 1-benciliden-2-isopropil-hidrazina.

En un reactor equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición bajo purga de nitrógeno, se cargaron sal de cloruro ácido de isopropil-hidrazina (712 gramos, 6.43 moles), acetato de sodio (528 gramos, 6.43 moles), y etanol al 50 por ciento (4,500 mililitros). La mezcla se agitó a 20°C durante 5 minutos. Se agregó benzaldehído (683 gramos, 6.43 moles), mientras que se mantenía la temperatura del lote debajo de 23°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 20 horas. Se agregó tolueno (6,500 mililitros), y la agitación se mantuvo durante 5 minutos. La capa orgánica se separó. Se agregó lentamente una solución acuosa

115

saturada de bicarbonato de sodio (4,800 mililitros) a la capa orgánica vigorosamente agitada (Nota: el pH de la capa acuosa fue de aproximadamente 8.0). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3,000 mililitros).

5 Entonces la capa orgánica se separó y se concentró al vacío (50→20 torr) a 40°C, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (que se utilizó sin mayor purificación).

Paso 2. 2-((2-benciliden-1-isopropil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo.

10 En un matraz equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición bajo purga de nitrógeno, se cargaron (etoxi-etilidin)-malononitrilo (755 gramos, 6.18 moles), DMAP (150 gramos, 1.23 moles), y etanol (6400 mililitros). La mezcla se agitó para dar una solución color naranja oscuro, y se observó
15 una endotermia de 20°C a 12°C. Se agregó lentamente 1-benciliden-2-isopropil-hidrazina (1,101 gramos, cruda), durante 15 minutos, para dar una exotermia a 32°C y una suspensión color naranja. La suspensión color naranja se calentó a 50°C y se mantuvo a 50°C durante 30 minutos, para dar una suspensión color café oscuro. Se
20 agregó etanol (3,200 mililitros) a la mezcla, y la mezcla se enfrió a 20°C y se mantuvo a 20°C durante 1 hora. La pasta acuosa se filtró, y la torta sólida se enjuagó con etanol (3,000 mililitros). El sólido se recolectó y se secó al vacío a 40°C/5 torr durante 3 horas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. Pureza
25 en HPLC >99 por ciento.

Paso 3. 3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

En un matraz equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador, y un embudo de adición bajo purga de nitrógeno, se cargaron 2-((2-benciliden-1-isopropil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo (632.6 gramos, 2.65 moles), metanol (2.5 litros), y HCl concentrado (12 N) (329.0 mililitros, 3.94 moles). La mezcla se calentó a 63°C, y se mantuvo a 63°C durante 30 minutos, para dar una solución color naranja. La mezcla se enfrió a 15°C. Se agregaron heptano (4 litros), y metil-terbutil-éter (1 litro), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Entonces se agregó agua (7.5 litros) en una corriente durante 30 minutos de 15°C a 25°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 25°C después de que se completó la adición de agua. La capa de heptano/metil-terbutil-éter se separó. La capa acuosa se lavó con una mezcla de heptano/metil-terbutil-éter (4:1, volumen/volumen) (5 litros, 2 veces) agitando en cada lavado durante 10 minutos a 25°C. Las capas se separaron. A la capa acuosa se le agregó cloruro de sodio sólido (1 kilogramo). Entonces se agregó una solución acuosa saturada de carbonato de potasio a la capa acuosa lentamente para controlar el desprendimiento de CO₂, y para ajustar el pH a aproximadamente 9.0. La capa acuosa se extrajo entonces dos veces con CH₂Cl₂ (2.2 litros, 1 vez; 800 mililitros, 1 vez). Las capas combinadas de CH₂Cl₂ se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío (200 torr) a una temperatura del baño de 30°C, hasta que el peso residual fue de aproximadamente 1 kilogramo. Se agregó heptano (6.0 litros)

lentamente (durante aproximadamente 20 minutos) a la solución de CH_2Cl_2 con agitación, y se formó una pasta acuosa. La mezcla se concentró al vacío (60 torr) a una temperatura interna de 25°C hasta que el volumen residual fue de aproximadamente 6.2 litros. La pasta
5 acuosa se enfrió a 15°C , y se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. El producto se filtró, y el sólido se lavó con heptano (1 litro). El sólido se secó al vacío (5 torr) a 30°C durante 4 horas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. Pureza en HPLC >99 por ciento.

10 Paso 4. 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona.

En un matraz adaptado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, capacidad de calentamiento/enfriamiento, embudo de adición, y entrada/salida de nitrógeno, se cargaron 3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (274 gramos, 1.82 moles),
15 y ciclopentil-metil-éter (2600 mililitros) a 20°C bajo nitrógeno. La suspensión se enfrió a -10°C . Se agregó por goteo una solución de complejo de metil-litio/bromuro de litio 1.5 M en dietil-éter (6.0 litros, 9.00 moles), durante 2.5 horas de -10°C a 0°C . Cuando se completó la adición de metil-litio, la suspensión de la reacción se calentó
20 rápidamente hasta 5°C a 10°C , y se mantuvo en este intervalo de temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C , y se agregó por goteo HCl 2N (6.0 litros) a $5-10^\circ\text{C}$. La capa orgánica (superior) se separó y se extrajo con HCl 2N (500 mililitros). Las capas acuosas combinadas se agitaron a temperatura ambiente durante 16
25 horas. La mezcla se enfrió a 15°C , y se basificó con NaOH al 50 por

ciento (260.0 gramos), para dar un pH de aproximadamente 11.0. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2.0 litros, 1 vez; 1 litro, 1 vez). Las capas combinadas de CH_2Cl_2 se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar un sólido amarillo (278 gramos).

- 5 El sólido se disolvió en EtOAc (750 mililitros) después de calentarse hasta 65°C . La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se obtuvo una pasta acuosa. Se agregó lentamente heptano (1,500 mililitros) durante 40 minutos a temperatura ambiente. La pasta acuosa se enfrió a -10°C , y se mantuvo a -10°C durante 30 minutos.
- 10 La pasta acuosa se filtró, y la torta del filtro se enjuagó con heptano (300 mililitros). El sólido se secó al vacío (5 torr) a 40°C durante 3 horas, para dar el compuesto del título como un sólido color café claro. Pureza en HPLC >99 por ciento. p.f. $136-139^\circ\text{C}$.

Paso 5. 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona.

- 15 Un matraz equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición, bajo purga de nitrógeno, se cargó con la 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona (250.0 gramos, 1.49 moles), y acetonitrilo (3725 mililitros). La mezcla se enfrió a -20°C . Se agregó por goteo $\text{BF}_3\cdot\text{THF}$ (313.1 gramos, 2.23 moles), mientras
- 20 que se mantenía la temperatura interna $< -10^\circ\text{C}$. Se agregó por goteo nitrito de isoamilo (227.5 gramos, 1.94 moles), mientras que se mantenía la temperatura interna $< -10^\circ\text{C}$. La mezcla se dejó calentar hasta 10°C , y se agitó a 10°C durante 30 minutos. La mezcla se agregó en una corriente delgada a un matraz que contenía una
- 25 mezcla de I_2 (28.5 gramos, 0.112 moles), KI (371.9 gramos, 2.24

117

moles), y acetonitrilo (1,160 mililitros) a 10-15°C con agitación vigorosa. La adición provocó el desprendimiento de gas de nitrógeno y una ligera exotermia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La HPLC no mostró nada de intermediario de diazonio restante. Entonces se agregó bisulfito de sodio (157.1 gramos, 1.51 moles) en una solución de cloruro de sodio al 8 por ciento (4,360 mililitros) a 15-20°C. La mezcla se basificó con carbonato de potasio saturado a un pH de aproximadamente 8.5. La capa de acetonitrilo superior se separó y se concentró al vacío, para dar un residuo oleoso. El aceite se disolvió en iPrOAc (2,770 mililitros), y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1100 mililitros). La capa de iPrOAc se separó y se concentró hasta un volumen residual de aproximadamente 1.5 litros. Se obtuvo una suspensión. A la suspensión se le agregó heptano (5.5 litros) durante 30 minutos a 20°C. La suspensión se agitó durante 10 minutos a 20°C, después de que se completó la adición de heptano. La pasta acuosa se filtró, y el sólido se enjuagó con heptano (1 litro), y entonces se secó a 20°C al vacío (5 torr) durante 16 horas, para dar el compuesto del título. p.f.: 90-92°C.

20 Paso 6. 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona.

En un matraz equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un embudo de adición, bajo purga de nitrógeno, se cargaron 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona (640 gramos, 2.30 moles), y dimetil-formamida (6.4 litros). La solución color

naranja resultante se calentó a 120°C. Se agregó reactivo de Brederick (598.6 gramos, 3.43 moles) en una porción. La adición hizo que la temperatura del lote disminuyera hasta 114°C, y la solución se hizo de un color naranja más oscuro. La mezcla se agitó a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y entonces se concentró a 5 mmHg a 60°C, para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en iPrOAc (2,400 mililitros) calentando hasta 74°C. La mezcla se enfrió a 35°C, y se agitó para obtener una pasta acuosa. Se agregó heptano (6,000 mililitros) desde 35°C hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a -15°C, se filtró, y el sólido se secó al vacío a 40°C durante 3 horas, para dar el compuesto del título como un sólido. Pureza en HPLC >98 por ciento. p.f.: 106-109°C.

Paso 7. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina.

En un matraz equipado con un agitador mecánico, un termómetro, una trampa Dean-Stark, y un condensador, bajo purga de nitrógeno, se cargaron (E)-3-dimetil-amino-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona (735 gramos, 2.2 moles), carbonato de guanidina (596 gramos, 3.3 moles), y NMP (5200 mililitros). La mezcla se calentó a 130°C, y se mantuvo a 130°C durante 5 horas. (Nota: cualesquiera fracciones de bajo punto de ebullición se recolectaron mediante la trampa Dean-Stark). La mezcla se enfrió a 80°C, y se agregó cloruro de sodio acuoso al 15 por ciento (7,500 mililitros) de 80°C a 35°C durante aproximadamente 1 hora. El producto se empezó a precipitar aproximadamente a la mitad del

118

camino a través de la adición de cloruro de sodio acuoso. La mezcla se enfrió adicionalmente hasta la temperatura ambiente, y se mantuvo durante 30 minutos. El producto sólido se recolectó mediante filtración, y se secó al vacío a 65°C durante 16 horas, para dar el compuesto del título como un sólido. Pureza en HPLC >99 por ciento. p.f.: 167-169°C.

Paso 8. 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol.

Un matraz equipado con un agitador mecánico y termómetro bajo purga de nitrógeno, se cargó con ácido trifluoro-acético (748.8 mililitros). Se agregó 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina (300 gramos, 0.91 moles) en porciones como un sólido, mientras que se mantenía la temperatura interna debajo de 30°C utilizando un baño de agua fría. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para obtener una solución. La mezcla se enfrió a 20°C, y se agregó nitrito de sodio (79.7 gramos, 1.27 moles) en porciones durante 5 horas a 22-28°C con agitación rápida. (Nota: se observó algún desprendimiento de gas y hubo una ligera exotermia que se controló fácilmente utilizando un baño de agua fría). Se agregó dicloro-metano (12 litros), y la mezcla se calentó a 27°C. Se agregó agua (4400 mililitros) (Nota: desprendimiento de gas al principio). A la mezcla se le agregó lentamente una solución saturada de carbonato de potasio (aproximadamente 1,500 mililitros), para basificar a un pH de aproximadamente 9.0 (Nota: se desprendió una gran cantidad de gas). A la mezcla se le agregó una solución de bisulfito de sodio (32 gramos, 0.30 moles) en agua (100 mililitros).

La mezcla se agitó a 27°C durante 15 minutos, y el pH se volvió a ajustar hasta aproximadamente 9.0. La capa de dicloro-metano se separó y se concentró al vacío (de 200 a 100 mmHg) a una temperatura del baño de 40°C hasta que el peso residual fue de aproximadamente 2,300 gramos (aproximadamente 1,750 mililitros). Al residuo se le agregó metil-terbutil-éter (1,500 mililitros) a 20°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 20°C, y entonces se filtró. El sólido se secó durante 16 horas a 30°C al vacío (5 torr), para dar el compuesto del título como un sólido grisáceo. Pureza en HPLC >99 por ciento. p.f.: 216-218°C.

Paso 9. 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina.

En un matraz adaptado con un agitador, termómetro, condensador, embudo de adición, y entrada/salida de nitrógeno, se cargó 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol (311 gramos, 942 milimoles). Al sólido se le agregó acetonitrilo (2,500 mililitros) a 20°C. La mezcla se agitó para dar una suspensión. A la suspensión se le agregó di-isopropil-etil-amina (246.2 mililitros, 1.41 moles), seguida por dimetil-formamida (218.8 mililitros, 2.83 moles). La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos a 20°C. A la suspensión se le agregó POCl₃ (217 gramos, 1.41 moles) de 20°C a 40°C, para dar una solución color naranja. La mezcla se calentó a 80°C, y se mantuvo a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 10°C, y se agregó lentamente una solución de hidróxido de amonio (622 mililitros al 28 por ciento) en agua desionizada (5,550 mililitros), durante 1.5 horas, manteniendo la temperatura debajo de

20°C. Después de completarse la adición de hidróxido de amonio, la suspensión resultante se agitó durante 40 minutos a 10-20°C. El producto sólido se recolectó mediante filtración, y se secó durante la noche a 40°C al vacío (5 torr), para dar el compuesto del título como un sólido color café. Pureza en la HPLC >99 por ciento.

Paso 10. (S)-2-(metoxi-carbonil-amino)-propil-carbamato de bencilo.

A una suspensión de (S)-diclorhidrato de 1,2-diamino-propano (50 gramos, 340 milimoles) en dicloro-metano (500 mililitros), se le agregó carbonato de potasio (1,190 milimoles). La suspensión se agitó y se filtró para recolectar el filtrado. El filtrado se enfrió a 0-5°C, y se agitó mientras se agregaba por goteo cloroformato de bencilo (51 mililitros, 357 milimoles). En seguida de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0-5°C, y entonces se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se le agregó por goteo trietil-amina (71 mililitros, 510 milimoles), y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Se agregó lentamente cloroformato de metilo (28 mililitros, 357 milimoles) a 0-5°C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua. Los volátiles orgánicos se removieron al vacío. La pasta acuosa resultante se filtró para recolectar los sólidos, y la torta del filtro se lavó entonces con acetato de etilo, para proporcionar un sólido blanco (65 gramos, pureza en la HPLC del 92-94 por ciento). Múltiples recrystalizaciones a partir de acetato

de etilo proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco, pureza en la HPLC del 99.5 por ciento.

Paso 11. (S)-1-amino-propan-2-il-carbamato de metilo, sal de ácido clorhídrico. Una solución de (S)-2-(metoxi-carbonil-amino)-propil-carbamato de bencilo en metanol se hirogenó sobre un catalizador de paladio/carbón al 5 por ciento de 50 a 60 psi (de 3.5 a 4.2 kg/cm²). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, para dar un aceite incoloro. Se disolvieron 60 gramos del aceite incoloro en 200 mililitros de dicloro-metano anhidro, y la solución se enfrió a 0-5°C en un baño de agua helada. Se agregó por goteo una solución de HCl en metanol (aproximadamente 75 mililitros), hasta que el pH de la solución fue < 1. La suspensión resultante se agitó a 0-5°C durante 30 minutos, y entonces el sólido se recolectó por medio de filtración. El sólido se lavó con dicloro-metano, y entonces con hexanos, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Paso 12. 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzaldehído.

Una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (327 gramos, 98 por ciento, 2.274 moles), y tetrahidrofurano (1.9 litros, grado de HPLC) se enfrió a -75°C (baño de hielo seco-metanol), bajo una atmósfera de argón. Se agregó lentamente una solución 1.6 M de n-BuLi/hexano (1.47 litros, 2.35 moles) a la mezcla de -72°C a -67°C durante 1 hora. La mezcla se agitó de -72°C a -67°C durante 30 minutos, para dar una suspensión color amarillo pálido. Se agregó lentamente 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (435 gramos, 97 por

120

ciento, 2.02 moles) a la mezcla de -72°C a -67°C durante 30 minutos, y entonces la mezcla se agitó de -72°C a -67°C durante 30 minutos adicionales. Se agregó lentamente dimetil-formamida (230 gramos, 99.5 por ciento, 3.14 moles) a la mezcla de -70°C a -65°C durante 30 minutos, y entonces la mezcla se agitó de -70°C a -65°C durante 30 minutos, para proporcionar una solución color café claro. El baño de enfriamiento se removió, y entonces se agregó al lote una solución saturada de cloruro de amonio (720 mililitros) de -60°C a -30°C durante 15 minutos, para obtener una mezcla nebulosa. Se agregó rápidamente ácido clorhídrico 6 N a la mezcla de -30°C a 10°C durante 15 minutos a un pH de 1, y entonces se agregó acetato de etilo (2.0 litros) de 10°C a 20°C. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mililitros, 1 vez). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (800 mililitros, 1 vez) y salmuera (500 mililitros, 1 vez), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío (60-65°C), para dar el compuesto del título como un aceite bronceado viscoso, el cual se solidificó al reposar después de varias horas. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.76-8.30 (m, 2H), 10.0-10.8 (br s, 1H); MS *m/z* 238.0 (M+1).

Paso 13. Ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzoico.

Una mezcla agitada de 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzaldehído (415 gramos), terbutanol (1.2 litros), y agua (1.2 litros), se calentó a 30°C, y entonces se agregó al lote permanganato de potasio (5 porciones) (335 gramos, 2.12 moles) a 40-45°C durante 1 hora. El

contenido color púrpura oscuro se calentó en una forma por pasos a 45-50°C durante 30 minutos, a 50-55°C durante 30 minutos, y a 55-60°C durante 30 minutos, para proporcionar una suspensión color púrpura-café. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 20°C, entonces se agregó una solución saturada de sulfito de sodio a 22-27°C, hasta que se obtuvo una prueba negativa de peróxido. A la mezcla se le agregaron en secuencia agua tibia (2.5 litros, aproximadamente 50°C), y una solución saturada de carbonato de sodio (100 mililitros) durante 15 minutos. La suspensión oscura se filtró a través de un lecho de Celite de 1 centímetro, y la torta del filtro se lavó con agua tibia (1 litro, 4 veces, a aproximadamente 50°C). El filtrado combinado se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 6 N a un pH de 1 para obtener una suspensión oleosa amarilla. A la mezcla se le agregó acetato de etilo (3 litros), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica (superior) se lavó con agua (1.2 litros), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío (60-65°C), para dar una suspensión amarilla espesa. Se agregó hexano (700 mililitros) al residuo, y la suspensión se enfrió a 5-10°C. El sólido se recolectó mediante filtración, y la torta del filtro se secó al vacío (65°C) durante la noche, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. p.f. 150-152°C; pureza en la HPLC (225 nanómetros): 97.5 por ciento; ¹H RMN (d₆-DMSO): δ 7.82 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.82 (br s, 1H); MS *m/z* 254 (M+H).

25 Paso 14. 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de terbutilo.

Una mezcla de ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzoico (243 gramos, 97.5 por ciento, 0.935 moles), trietil-amina (105 gramos, 99.5 por ciento, 1.02 moles), y terbutanol (1.4 litros), se calentó a 74°C. Una solución de difenil-fosforil-azida (260 gramos, 97 por
5 ciento, 0.916 moles) en tolueno (960 mililitros), se agregó lentamente a la mezcla a 75-79°C durante 1 hora (reflujo suave). La mezcla se calentó lentamente hasta 83°C durante 30 minutos, y se mantuvo a 83-84°C (reflujo suave) durante 1 hora. El contenido se concentró al vacío (65-70°C) hasta obtener un aceite viscoso. Al lote se le
10 agregaron en secuencia tolueno (2 litros) y agua (1.5 litros), y la mezcla se agitó luego a 35°C durante 15 minutos. La capa acuosa se desechó, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (400 mililitros), y agua (400 mililitros). La capa orgánica se concentró al vacío (60-65°C) hasta aproximadamente
15 350 mililitros del residuo (pureza de aproximadamente el 94 por ciento). Al lote se le agregó acetato de etilo al 10 por ciento/hexano (aproximadamente 1.2 litros, volumen/volumen), y la mezcla entonces se calentó a 50°C durante 15 minutos, para dar una solución homogénea color amarillo claro. La solución de acetato de
20 etilo/hexano se transfirió hacia un lecho previamente hecho de gel de sílice (1.8 kilogramos, malla 70-200) / hexano sobre un embudo Pyrex Büchner de 4 litros (con discos fritados gruesos, de 40 a 60 micras, 16 centímetros de diámetro, 18 centímetros de altura). El producto de carbamato de terbutilo se eluyó (por gravedad)
25 lentamente con acetato de etilo del 3 al 5 por ciento / hexano

(volumen total de aproximadamente 5 litros, volumen/volumen), para recolectar el compuesto del título como un sólido grisáceo. p.f. 87-88°C; pureza en la HPLC (225 nanómetros): 97-98 por ciento; ¹H RMN (d₆-DMSO): δ 1.48 (s, 9H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 9.42 (s, 1H); MS *m/z* 325 (M+H).

Paso 15. (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo.

En un matraz de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico, un termómetro, y un condensador, bajo purga de nitrógeno, se cargaron la 2-cloro-4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina (300.0 gramos), (S)-1-amino-propan-2-il-carbamato de metilo, sal de ácido clorhídrico (174.3 gramos), carbonato de sodio (365.7 gramos), y sulfóxido de dimetilo (2400 mililitros). La mezcla se calentó con agitación durante 18 horas a una temperatura interna de 90°C. La mezcla se enfrió a 40°C. Se agregó tolueno (3870 mililitros) a 37-43°C con agitación. Se agregó agua (7200 mililitros) a 37-43°C. La capa de tolueno se separó a 37-43°C. A la capa de tolueno se le agregó una solución acuosa de cloruro de sodio al 15 por ciento (3,870 mililitros), y el pH de la capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 5.0 mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 por ciento a 37-43°C. El ajuste del pH requirió de aproximadamente 20 mililitros de ácido cítrico acuoso al 10 por ciento. La capa de tolueno se lavó entonces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,880 mililitros) a 37-43°C. La capa de tolueno que contenía el compuesto del título se utilizó como

122

la introducción en el Paso 17.

Paso 16. 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo.

En un matraz equipado con un agitador mecánico, termómetro,
5 condensador, y manto de calentamiento, bajo purga de nitrógeno, se
cargaron 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de terbutilo (33.0
gramos), bis-(pinacolato)-diboro (447.0 gramos), acetato de potasio
(405.6 gramos), y tolueno (2,700 mililitros). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 15 minutos, y se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$
10 (50.4 gramos). La mezcla entonces se calentó a $108 \pm 2^\circ\text{C}$. (Nota: La
mezcla se hizo oscura de 50°C a 60°C). Se agregó una solución de
3-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de terbutilo (414 gramos)
en tolueno (1770 mililitros) a $108^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ durante 70 minutos. La
mezcla se mantuvo a $108^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ durante 15 horas. La mezcla se
15 enfrió a temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno, y entonces
se filtró a través de Celite. El filtrado que contenía el compuesto del
título se utilizó como la introducción en el Paso 17.

Paso 17. (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(terbutoxi-carbonil-amino)-
fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-
20 carbamato de metilo.

En un matraz se cargaron (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-
pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo
(solución de 3,870 mililitros en tolueno, aproximadamente 382
gramos, 0.861 moles), y 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
25 dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo (solución de 4,470

mililitros en tolueno, aproximadamente 467.0 gramos, 1.26 moles). A la solución color café resultante se le agregó una solución de carbonato de sodio (349.8 gramos, 3.30 moles) en agua (1,400 mililitros). A la mezcla se le agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (34.5 gramos, 0.047 moles). La mezcla se calentó a 80°C con agitación, y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 40°C , y se filtró a través de Celite. Las capas del filtrado se separaron. La capa de tolueno que contenía el compuesto del título se utilizó directamente como la introducción en el Paso 18.

10 Paso 18. (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo.

En un matraz se cargó (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(terbutoxi-carbonil-amino)-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo (solución de aproximadamente 7.3 litros en tolueno, aproximadamente 483.3 gramos, 0.86 moles) a 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución se le agregó HCl 12N (574.3 mililitros, 6.95 moles) durante aproximadamente 20 minutos, mientras que se mantenía la temperatura debajo de 25°C . La adición de HCl provocó una exotermia desde 19°C hasta 24°C . La mezcla se agitó a $20\text{--}23^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua (3,100 mililitros). La mezcla se agitó durante 10 minutos a 20°C . La capa acuosa se separó y se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (3,100 mililitros). A la capa acuosa se le agregó lentamente una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (aproximadamente 778

13

mililitros). El pH de la capa acuosa fue de aproximadamente 8.5. La capa acuosa se extrajo con 2-metil-tetrahidrofurano (3,825 mililitros). La capa de 2-metil-tetrahidrofurano se concentró al vacío (60 mmHg, 40°C). El residuo se diluyó con 2-metil-tetrahidrofurano (aproximadamente 3,800 mililitros), para proporcionar una solución del compuesto del título, la cual se utilizó directamente como la introducción en el Paso 19. Pureza en HPLC: 95 por ciento.

Paso 19. (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(N-(metil-sulfonil)-metil-sulfonamido)-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo.

En un matraz se cargó (S)-1-(4-(3-(3-amino-5-cloro-2-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo (una solución de aproximadamente 3.8 litros en metil-tetrahidrofurano, aproximadamente 396.5 gramos, 0.86 moles) a 20°C. A la solución se le agregó trietil-amina (435.0 gramos, 4.3 moles). La solución se enfrió de 0°C a -5°C. A la solución se le agregó por goteo cloruro de metan-sulfonilo (246.0 gramos, 2.15 moles) con agitación durante 20 minutos de 0°C a -5°C. La mezcla se dejó calentar hasta 18-20°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó agua (2,115 mililitros) durante 30 minutos a 18-20°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 20°C. Después de esto, la adición estaba completa. Entonces el pH se ajustó entre 6.0 y 6.5 con HCl 2N (aproximadamente 1,230 mililitros). Entonces se ajustó el pH de 7 a 7.5 utilizando una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

La mezcla se agitó durante 10 minutos a aproximadamente 20°C. Las capas se separaron. La capa de 2-metil-tetrahidrofurano que contenía el compuesto del título se utilizó directamente en el Paso 20.

- 5 Paso 20. N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

En un matraz se cargó (S)-1-(4-(3-(5-cloro-2-fluoro-3-(N-(metil-sulfonil)-metil-sulfonamido)-fenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-
10 pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de metilo (solución de aproximadamente 3.8 litros en metil-tetrahidrofurano, aproximadamente 531.5 gramos, 0.86 moles). A la solución se le agregó hidróxido de sodio acuoso 3N (1,782.8 mililitros, 5.34 moles) a 15-20°C con agitación. La mezcla se agitó vigorosamente a 20-
15 23°C durante 30 minutos, y se interrumpió la agitación. La capa acuosa se desechó. Se agregó HCl 2N (aproximadamente 410 mililitros) a la capa orgánica para ajustar el pH de 6.0 a 6.5, y entonces se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (aproximadamente 300 mililitros), para ajustar el pH a
20 aproximadamente 8.5. La capa acuosa se desechó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio al 15 por ciento (2,000 mililitros). La capa orgánica se concentró al vacío (80 torr) a una temperatura del baño de 45°C, para dar una solución color café (780 gramos). La solución se diluyó con 2-metil-tetrahidrofurano
25 (3500 mililitros), y entonces se agregó una suspensión de carbón

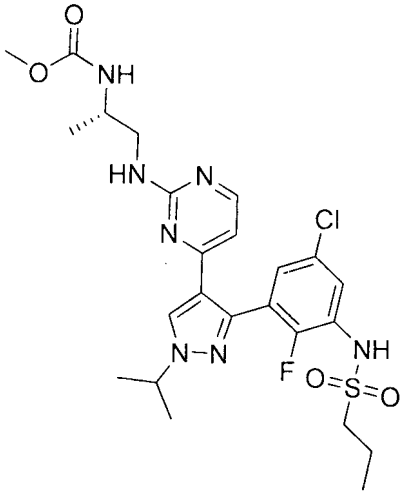
124

activado PICA HP 120N (90 gramos, CDH858) en 2-metil-tetrahidrofurano (1 litros). La suspensión negra resultante se calentó a 60°C, y se mantuvo a 60°C durante 16 horas. Después del 16 horas de sostenimiento, el contenido de Pd fue de 309 ppm. La
5 mezcla se enfrió a 20°C, y se filtró a través de un cojín de Celite (previamente humedecido con 2-metil-tetrahidrofurano). El matraz de la reacción se enjuagó con 2-metil-tetrahidrofurano (500 mililitros). El enjuague se vertió entonces a través de la torta del filtro de PICA/Celite. Al filtrado se le agregó resina PL-TMT (90 gramos). La
10 suspensión resultante se calentó con agitación hasta 60°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Después de 4 horas a 60°C, el contenido de Pd fue de 2.3 ppm. La mezcla se enfrió a 20°C, y se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla se filtró a través de un cojín de Celite (previamente humedecido con 2-metil-
15 tetrahidrofurano). El filtrado se concentró al vacío (de 100 a 80 torr) a 40°C - 45°C, para dar un aceite color naranja. Este aceite residual se disolvió en 3 litros de etanol de prueba 200, calentando hasta 78°C. La solución color naranja transparente resultante se enfrió entonces a 20°C durante 3 horas, y se formó un precipitado. La
20 mezcla entonces se enfrió a 0°C, y se mantuvo durante 1 hora a 0°C. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con etanol (300 mililitros). El sólido se secó durante 14 horas a 40°C, para dar el compuesto del título; p.f.: 186 -189°C.

Los compuestos de la siguiente Tabla 1 se prepararon de una
25 manera similar a los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de

partida apropiados:

Tabla 1

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
1		0.002		¹ H RMN 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.63 (hept, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40- 3.44 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.05 (q, 2H), 1.88 (q, 2H), 1.58 (d, 6H), 1.02 (d, 3H), 0.97 (t, 3H); MS <i>m/z</i> 568.2 (M + 1).

75

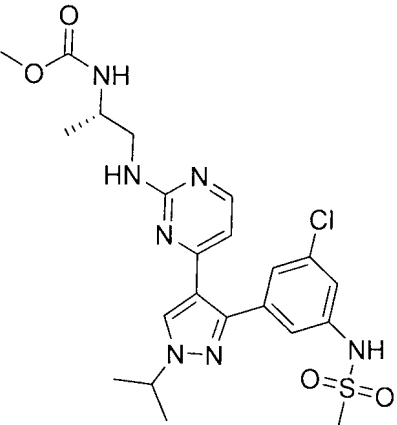
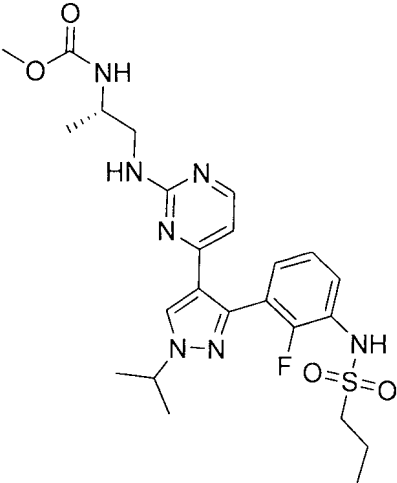
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
2		0.018	0.0008	MS <i>m/z</i> 522.1 (M + 1)
3		0.002		MS <i>m/z</i> 534.1 (M + 1)

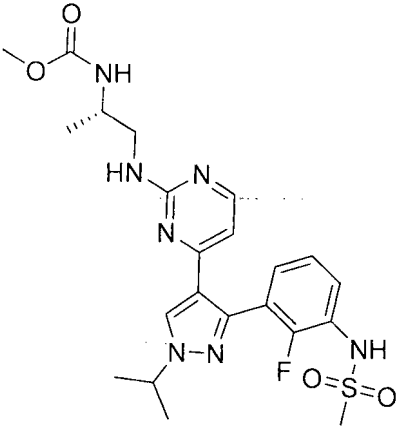
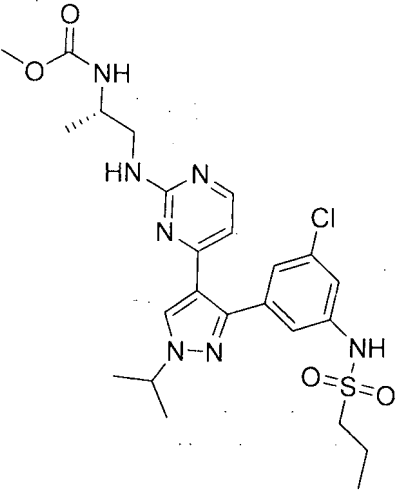
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
4		0.033	0.0023	MS <i>m/z</i> 506.1 (M + 1)
5		0.001	0.0002	MS <i>m/z</i> 550.1 (M + 1)

126

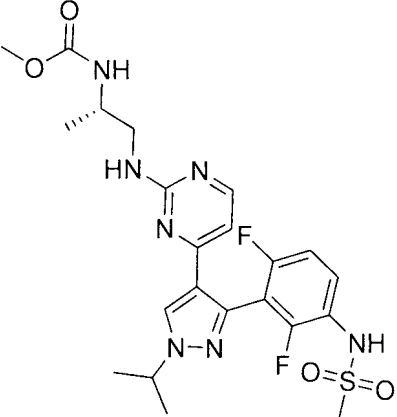
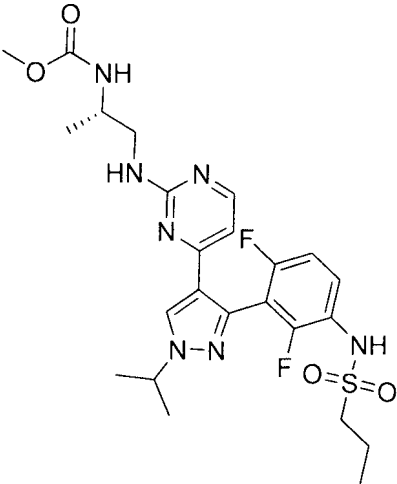
5

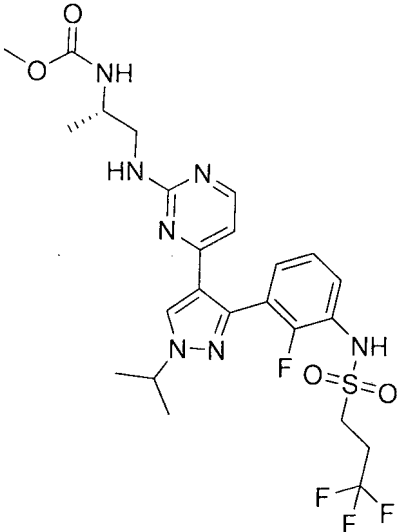
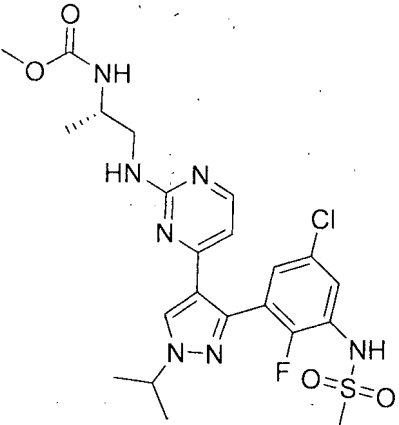
10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
6		0.046	0.0039	MS <i>m/z</i> 524.2 (M + 1)
7		0.008	0.0007	MS <i>m/z</i> 552.2 (M + 1)

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
8		0.027		MS <i>m/z</i> 588.2 (M + 1)
9		0.002	0.0003	¹ H RMN 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J= 6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J= 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (brs, 1H), 4.63 (hept, J= 6.8 Hz, 1H), 3.62-3.68 (m,

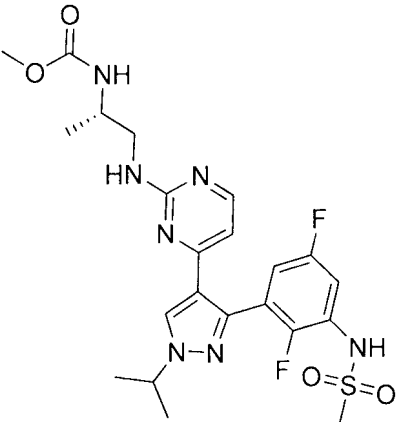
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
				1H), 3.57 (s, 3H), 3.40-3.44 (m; 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.58 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.02 (d, J= 4.8 Hz, 3H).MS m/z 540.1 (M + 1)
10		0.003	0.0006	¹ H RMN 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.63 (hept, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.58

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
5				(d, 6H), 1.12 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 524.1 (M + 1).
10				
15				
20	11	0.003	0.0005	¹ H RMN 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.65 (brs, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.54 (t, 3H), 1.02 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 526.0 (M + 1).
25				

128

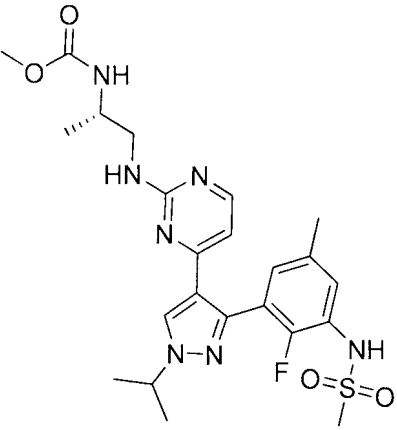
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
12		0.004	0.00095	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.90(s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.60 (d, 6H), 1.10 (d, 3H). MS (ESI) m/z: 521 (M+H) ⁺ .

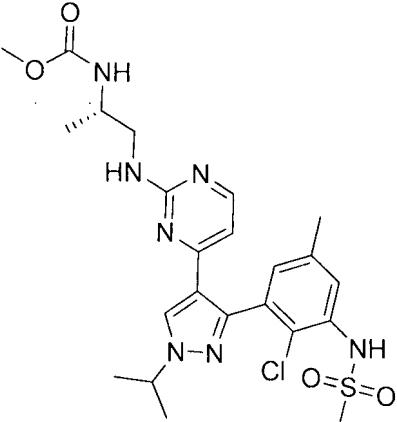
5

10

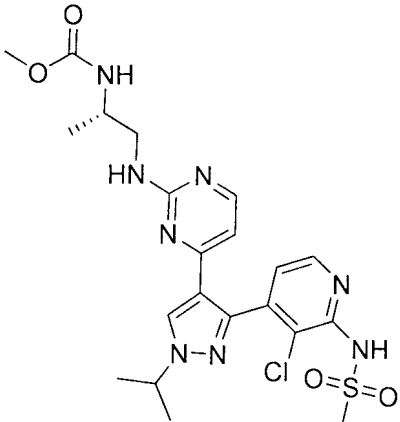
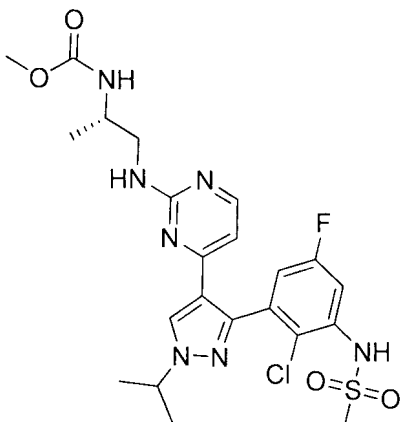
15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
13		0.006	0.0010	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (d, 6H), 1.20 (d, 3H). MS (ESI) m/z: 537 (M+H) ⁺ .

129

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
14		0.079		MS <i>m/z</i> 523.1 (M + 1) ¹
15		0.004	0.0011	MS <i>m/z</i> 540.1 (M + 1)

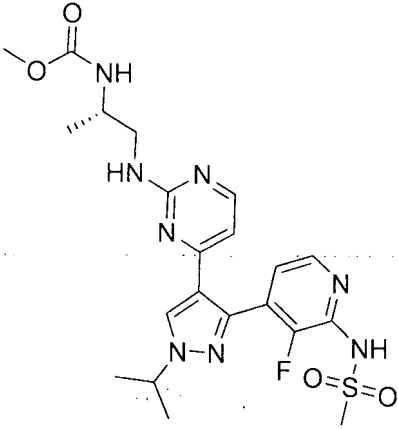
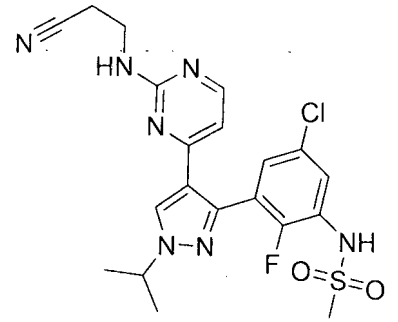
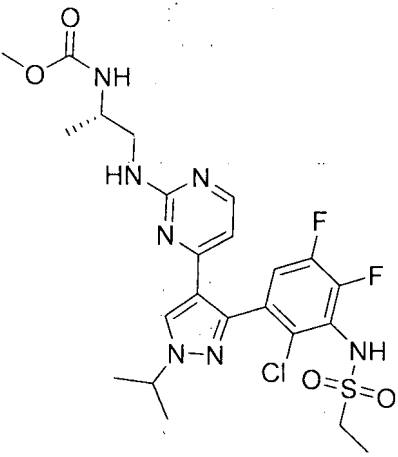
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
16		1.4	0.024	MS <i>m/z</i> 507.2 (M + 1)
17		0.002		MS <i>m/z</i> 478.1 (M + 1)
18		0.012		¹ H RMN 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.61 (hept, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H).

130

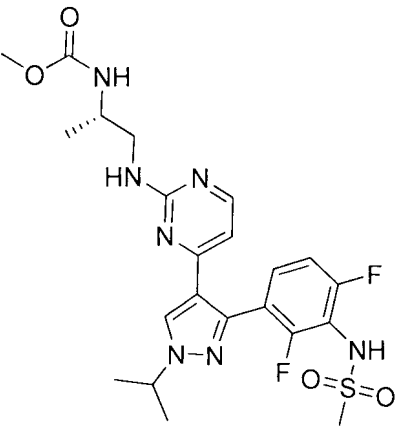
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
				3.58 (s, 3H), 3.34- 3.40 (m, 2H), 3.23 (q, 2H), 1.58 (d, 6H), 1.43 (t, 3H), 1.02 (d, 3H); MS <i>m/z</i> 573.1 (M + 1).
19		0.093	0.0061	MS <i>m/z</i> 524.1 (M + 1)

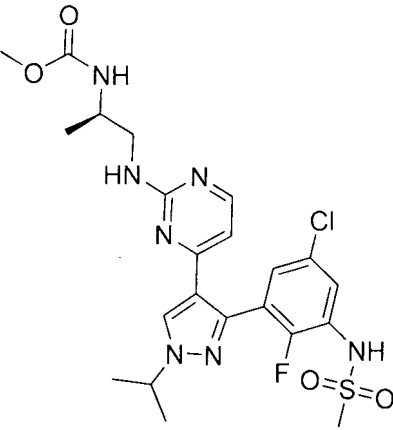
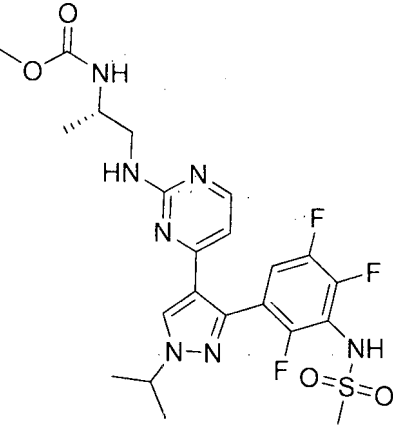
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
20		0.007	0.0008	MS <i>m/z</i> 540.2 (M + 1)
21		0.045		¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.95 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.50 (d, 6H), 1.05 (d, 3H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 542 (M+H) ⁺ .

(31)

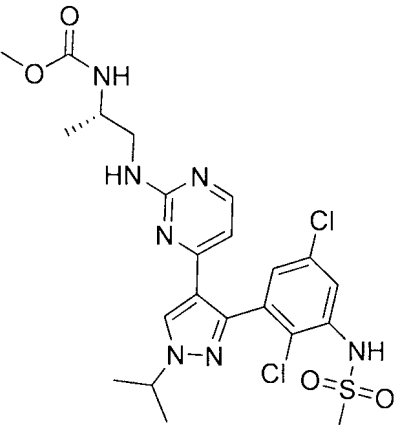
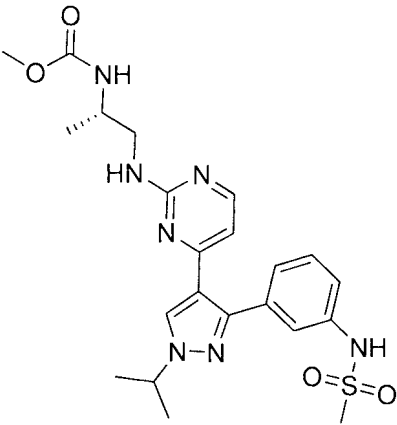
5

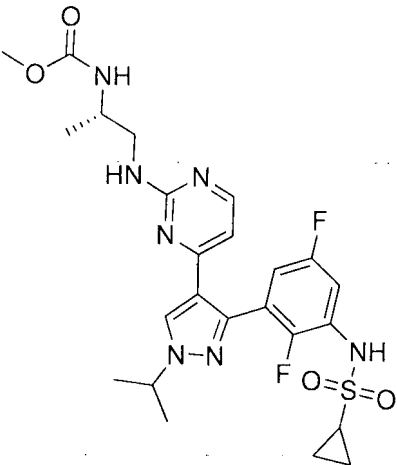
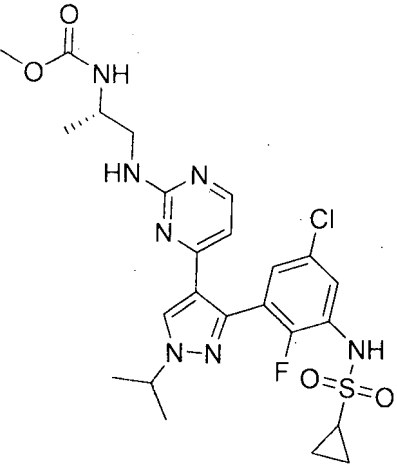
10

15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
22		0.006		¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.0 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.70 (d, 6H), 1.20 (d, 3H). MS (ESI) m/z: 557 (M+H) ⁺ .
23		1.15		MS m/z 488.2 (M + 1)

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
24		0.023		MS <i>m/z</i> 550.1 (M + 1)
25		0.002		MS <i>m/z</i> 566.1 (M + 1)

4132

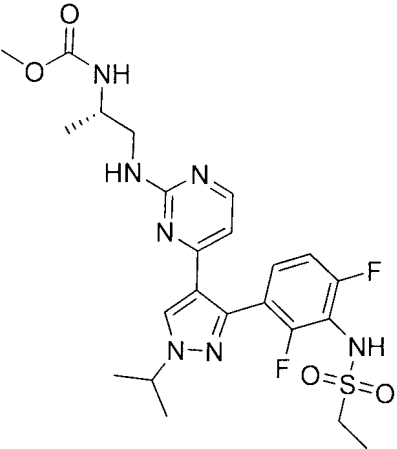
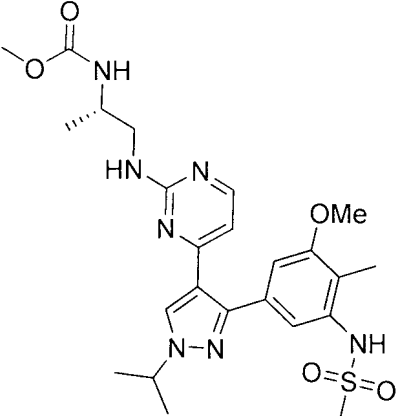
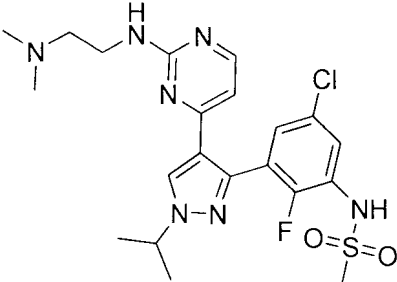
5

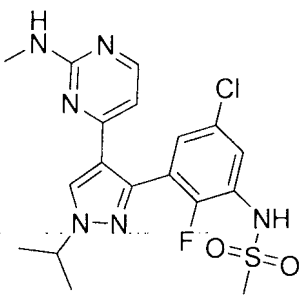
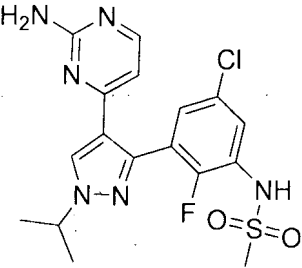
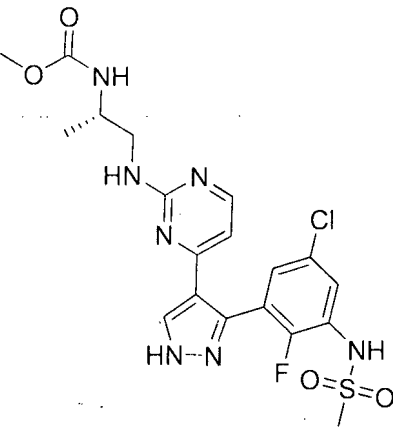
10

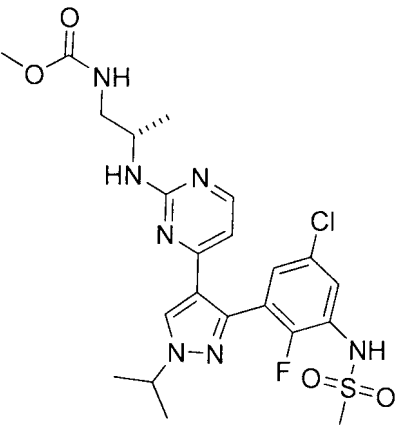
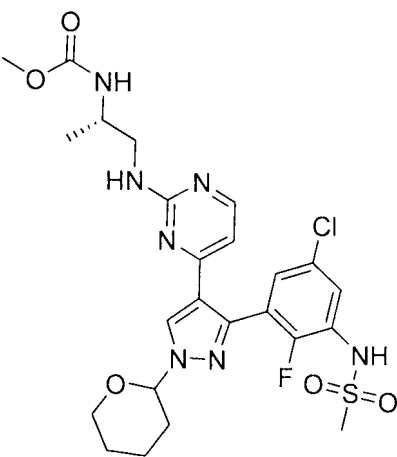
15

20

25

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
26		0.014	0.0017	MS <i>m/z</i> 538.2 (M + 1)
27		>20	0.39	MS <i>m/z</i> 532.2 (M + 1)
28		0.55	0.09	MS <i>m/z</i> 496.1 (M + 1)

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
29		0.076	0.008	MS <i>m/z</i> 439.0 (M + 1)
30		0.069	0.0043	MS <i>m/z</i> 425.1 (M + 1)
31		0.18	0.0008	MS <i>m/z</i> 497.9 (M + 1)

Comp. #	Estructura	A375 CP IC ₅₀ (μM)	BRAF V600E Bioquí- mica IC ₅₀ (μM)	Datos Físicos ¹ H RMN 400 MHz y/o MS (m/z)
32		0.031	0.0029	MS <i>m/z</i> 540.1 (M + 1)
33		0.007		MS <i>m/z</i> 582.1 (M + 1)

134

Ejemplo 122Ensayo Homogéneo de Proximidad de Luminiscencia Amplificada de B-Raf V600E/Mek (B-Raf V600E Bioquímica)

5 La B-Raf (V600E; 4 pM), y la Mek biotinilada (cinasa muerta; 10 nM) se combinaron en concentraciones finales dobles en regulador de ensayo (Tris 50 mM, pH de 7.5, MgCl₂ 15 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.01 por ciento, y DTT 1 mM), y se dosificaron a 10 microlitros por pozo en las placas de ensayo (placas de ensayo Greiner blancas de 384 pozos #781207) que contenían 0.5 microlitros de un compuesto de la invención diluido 40 veces en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

15 La actividad de B-Raf de la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 10 microlitros por pozo de ATP 2X (10 µM) diluido en regulador de ensayo. Después de 3 horas, las reacciones se detuvieron con la adición de 10 microlitros de reactivo de paro (EDTA 60 mM, Tween 20 al 0.01 por ciento). El producto fosforilado se midió utilizando un anticuerpo de conejo anti-p-MEK (Cellular Signalling, #9121) y el kit de detección de IgG Alpha Screen (Proteína A) (PerkinElmer #6760617R), mediante la adición al pozo de 30 microlitros de una mezcla del anticuerpo (dilución a 1:2000, y perlas de detección (dilución a 1:1000 de ambas perlas) en regulador de perlas (Tris 50 mM, pH de 7.5, Tween 20 al 0.01 por ciento). Las adiciones se llevaron a cabo bajo condiciones de oscuridad para

20

25

proteger a las perlas de detección de la luz. Se colocó una tapa encima de la placa, y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La luminiscencia se leyó en un instrumento PerkinElmer Envision. La concentración de cada compuesto para la inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) se calculó mediante regresión no lineal utilizando el software de análisis de datos XL Fit.

Los compuestos de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la invención de preferencia muestran una IC_{50} en el intervalo de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M, de preferencia de menos de 500 nM, 250 nM, 100nM y 50 nM para B-Raf V600E.

Por ejemplo, los datos de IC_{50} para algunos compuestos de la invención en el Ensayo Homogéneo de Proximidad de Luminiscencia se muestran en la Tabla anterior.

Ejemplo 123

Ensayo de Proliferación Celular A375 (A375 CP)

A375 es una línea celular de melanoma que aloja la mutación V600E de B-Raf. Las células A375-luc diseñadas para expresar la luciferasa se aplican a placas blancas de fondo transparente de 384 pozos como 1,500 células/50 microlitros/pozo en DMEM que contiene suero bovino fetal al 10 por ciento. Los compuestos de la invención disueltos en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento en las

concentraciones apropiadas, se transfieren a las células mediante una Herramienta de Picos Robótica (100 nanolitros). Las células se incuban durante 2 días a 25°C, entonces se agregan 25 microlitros de BrightGlo^{MR} a cada pozo, y las placas se leen mediante
5 luminiscencia. La concentración de cada compuesto para la inhibición del 50 por ciento (IC₅₀) se calculó mediante regresión no lineal utilizando el software de análisis de datos XL Fit.

Los compuestos de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades
10 farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la invención de preferencia muestran una IC₅₀ en el intervalo de menos de 500 nM, 250 nM, 100 nM y 50 nM para B-Raf de tipo silvestre y V600E.

15 Por ejemplo, los datos de IC₅₀ para algunos compuestos de la invención en el Ensayo de Proliferación Celular A375 se muestran en la Tabla que se encuentra más adelante.

Ejemplo 124

20 Inmunoensayos

Se sembraron células en 1640 RPMI + suero bovino fetal al 10 por ciento en una densidad de 30 x 10³ células por placa de cultivo de tejido tratada de 96 pozos, y entonces se incubaron a 37°C y con CO₂ al 5 por ciento durante 24 horas antes de agregar los
25 compuestos. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en

sulfóxido de dimetilo, y entonces se agregaron a las células (concentración final de sulfóxido de dimetilo del 0.1 por ciento), y se incubaron a 37°C y con CO₂ al 5 por ciento durante 3 horas. se midieron los niveles de pMEK y pERK utilizando un kit de
5 inmunoensayo de emparejado (Meso Scale Discovery). Los sobrenadantes del cultivo se removieron y las células se lisaron mediante la adición de regulador de lisis frío (proporcionado en el kit) durante 30 minutos con agitación suave. Para la detección de pMEK1/2 (Ser217/221) y pERK1/2 (Thr/Tyr202/204, Thr/Tyr185/187),
10 los lisados se agregaron a las placas recubiertas con el anticuerpo bloqueado proporcionadas con los kits, y se incubaron durante la noche a 4°C con agitación. Las placas se lavaron, y las fosfoproteínas se detectaron utilizando los anticuerpos marcados proporcionados, y se leyeron en un instrumento Sector 6000.

15

Ejemplo 125

Ensayo de Viabilidad Celular SW620

Se sembraron células SW620 en 1640 RPMI + suero bovino fetal al 10 por ciento en una densidad de 1,500 células por placa
20 tratada de cultivo de tejido de fondo transparente, de paredes negras, de 96 pozos. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en sulfóxido de dimetilo, y entonces se agregaron a las células (concentración final de sulfóxido de dimetilo del 0.1 por ciento), y se incubaron a 37°C y con CO₂ al 5 por ciento durante 4 días. Para
25 medir la viabilidad celular, las placas de células se llevaron hasta la

temperatura ambiente, se removió el medio de cultivo, y se agregaron a cada pozo 200 microlitros de reactivo Cell Titer-Glo (Promega, los componentes del kit se mezclaron de acuerdo con el protocolo del fabricante, y entonces se diluyeron a 1:2 con el medio de crecimiento). Las placas se agitaron durante 5 minutos, entonces se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se midió la luminiscencia (Trilux, Perkin Elmer).

Ejemplo 126

10 Ensayo de agarosa blanda de Rata1

Las células de Rata1 se suspendieron en agarosa al 1 por ciento (Lonza) en una densidad de 1,000 células por 96 pozos. La mezcla de agarosa/células se dejó solidificar. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en sulfóxido de dimetilo, y entonces se agregaron encima de la mezcla de agarosa/células (concentración final de sulfóxido de dimetilo del 0.2 por ciento), y se incubaron a 37°C y con CO₂ al 5 por ciento. Después de 17 días, se determinó el crecimiento de colonias mediante la incubación de las células con AlamarBlue (TREK Diagnostics), y midiendo la actividad metabólica con un lector de placas Spectramax (Molecular Devices, Inc; la absorbencia se midió a 562 nanómetros).

Ejemplo 127

Ensayo de Eliminación Microsomal de Hígado

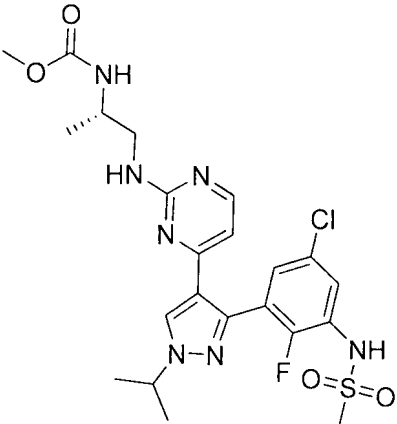
25 El ensayo de eliminación microsomal *in vitro* está diseñado

para evaluar los riesgos potenciales asociados con la estabilidad metabólica hepática de los compuestos. El compuesto de prueba (1 μ M) se incubó con microsomas de hígado (0.5 miligramos/mililitro) a partir de diferentes especies (ratón, rata, mono, perro, y ser humano), y NADPH (1 mM) en regulador de fosfato de potasio 100mM a 37°C. En los puntos del tiempo de reacción específicos (0, 5, 10, y 30 minutos), se removieron alícuotas de la reacción, y se terminaron las reacciones mediante la adición de acetonitrilo helado que contenía un estándar interno de la espectrometría de masas. Las muestras se centrifugaron y los sobrenadantes se analizaron mediante LC-MS/MS. La vida media metabólica *in vitro* ($t_{1/2}$, minutos), y la eliminación intrínseca (CLint, microlitros/minuto/miligramo) se basan en la velocidad y el grado de metabolismo del compuesto de prueba, como se determina mediante la desaparición del compuesto progenitor a partir de la mezcla de reacción. Estos valores se pueden escalar para predecir la velocidad de eliminación metabólica hepática (CLh, mililitros/minuto/kilogramo), y la proporción de extracción (ER, expresada como una proporción de la eliminación metabólica hepática predicha al flujo sanguíneo hepático en esa especie). En general, los compuestos con altas CLint o ER predichas *in vitro* se consideran de alto riesgo para el metabolismo limitante de la exposición *in vivo*.

Las proporciones de extracción medidas para algunos compuestos de la invención se dan en la siguiente tabla.

5

9

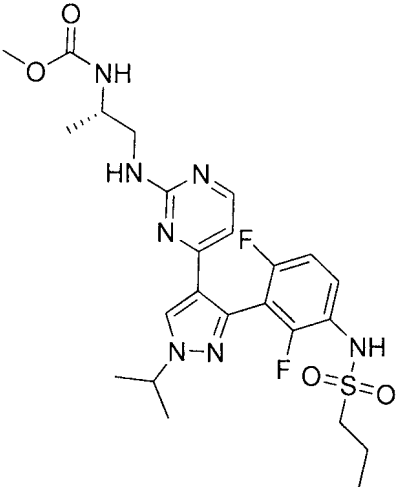


<0.21

0.48

10

7



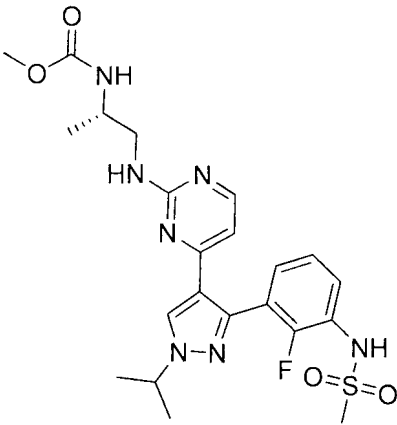
0.65

0.91

15

20

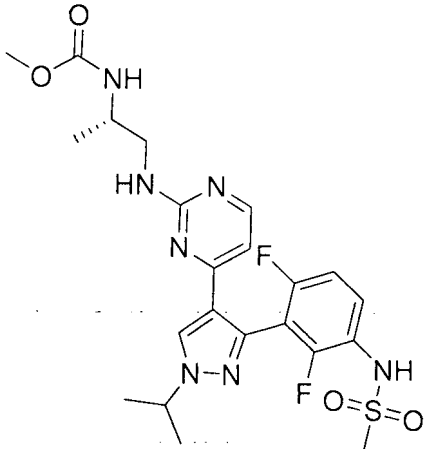
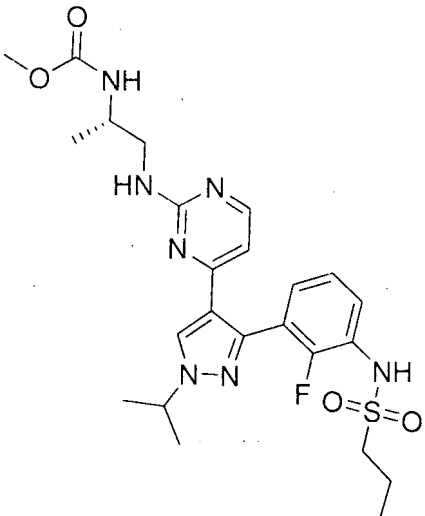
4



<0.31

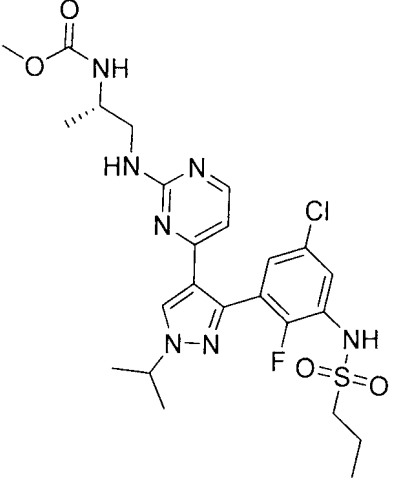
0.40

25

Comp.	Estructura	ER Humana	ER de Ratón
6		0.69	
3		0.69	0.85

5

10

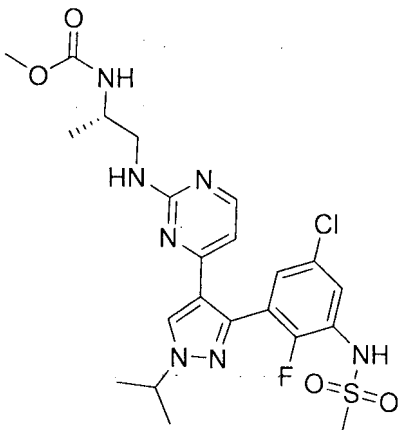
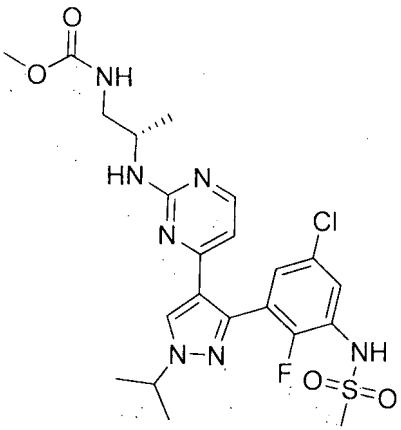
Comp.	Estructura	ER Humana	ER de Ratón
1		0.66	0.79

Ejemplo 128

Ensayo de Gen Reportero de cinasa MAP p38α A549 Bright-Glo

Las células A549 se transfectaron establemente con el
reportero impulsado con el promotor de IL-8, pGL3-IL8-Luc. Las
células se aplicaron a 4 x 10⁵/mililitro en placas blancas sólidas de
384 pozos (40 microlitros/pozo, CD-FBS al 5 por ciento, 1 x P/S,
DMEM), y se incubaron durante la noche (de 18 a 20 horas) a 37°C.
Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en sulfóxido de
dimetilo, y entonces se agregaron 50 nanolitros de la solución de
prueba solución a la incubación (concentración final de sulfóxido de
dimetilo del 0.1 por ciento). Después de incubar con el compuesto de
prueba durante 30 minutos, las células se estimularon con 1
nanogramo/ mililitro de IL-1 beta (10 microlitros de solución en 5
nanogramos/ mililitro por pozo). Se agregó Bright-Glo (25

microlitros/pozo) para medir la expresión de luciferasa después de 7 a 8 horas de estimulación. Los datos de IC_{50} para algunos compuestos de la invención se dan en la siguiente tabla.

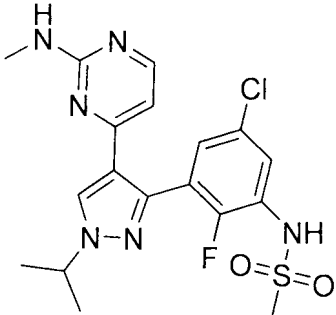
5					
	Comp.	Estructura	A549 p38 RGA IC_{50} (μM)	A375 CP IC_{50} (μM)	Propor- ción (p38 RGA)/ (A375)
10	9		2.2	0.002	1100
15					
20	32		0.69	0.031	91
25					

139

5

10

15

Comp.	Estructura	A549 p38 RGA IC ₅₀ (μM)	A375 CP IC ₅₀ (μM)	Propor- ción (p38 RGA)/ (A375)
29		17	0.076	220

Ejemplo 129

Ensayo Farmacocinético *in vivo*

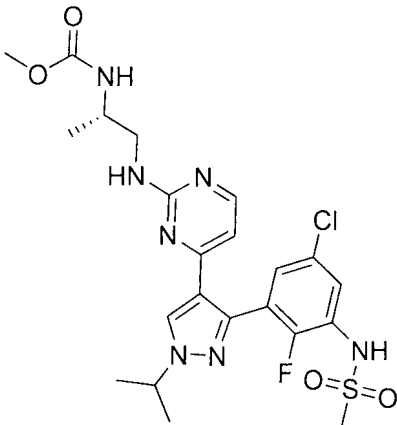
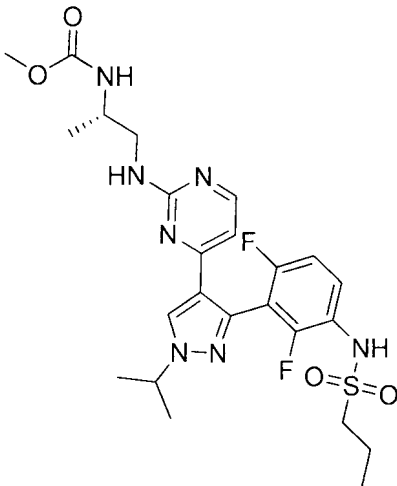
Estudio farmacocinético completo: A los ratones Balb/c machos (n = 3, pesos corporales de 22 a 25 gramos) o ratas Wistar machos (n = 3, pesos corporales de 250 a 300 gramos) se les administró el compuesto de prueba intravenosamente por medio de la vena lateral de la cola u oralmente por medio de intubación. La formulación fue típicamente una solución de 2.5 miligramos/mililitro del compuesto en PEG300 al 75 por ciento y D5W al 25 por ciento. Se recolectaron seis muestras de sangre de 50 microlitros cada una en serie durante

24 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron para separar el plasma. Las muestras de plasma se analizaron y se cuantificaron mediante LC-MS/MS.

Estudio farmacocinético rápido: A los ratones Balb/c machos (n = 3, pesos corporales de 22 a 25 gramos) o ratas Wistar machos (n = 3, pesos corporales de 250 a 300 gramos) se les administró el compuesto de prueba intravenosamente (IV) por medio de la vena lateral de la cola u oralmente (PO) por medio de intubación. La formulación fue típicamente una solución de 2.5 miligramos/mililitro del compuesto en PEG300 al 75 por ciento y D5W al 25 por ciento. Se recolectaron seis muestras de sangre de 50 microlitros cada una en serie durante 24 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se centrifugaron para separar el plasma, y se agruparon a través de los tres animales en cada punto del tiempo por vía de dosificación. Las muestras de plasma se analizaron y se cuantificaron mediante LC-MS/MS.

Para los estudios farmacocinéticos tanto completo como rápido, se calcularon los siguientes parámetros, mediante análisis de regresión sin compartimientos utilizando el software Winnonlin 5.0 (Pharsight, Mountain View, CA, EUA): eliminación de plasma (Cl), máxima concentración en plasma (Cmax), área debajo de la curva de concentración-tiempo en plasma (AUC_{0-inf}), y porcentaje de biodisponibilidad oral (F%).

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

Comp. #	Estructura	Dosis (mg/kg), PO/IV	Cl (mL/min /kg)	PO AUC (hrs*µM)	PO Cmax (µM)	F (%)
5						
9		10/2	4.3 ±0.4	30 ±4	27 ±4	43 ±6
7		10/2	99 ±13	0.24 ±0.21	0.15 ±0.07	8 ±7

25

108

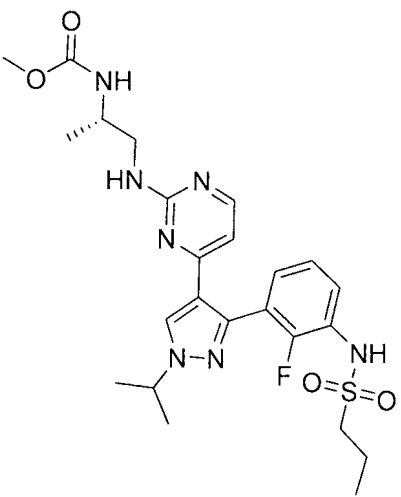
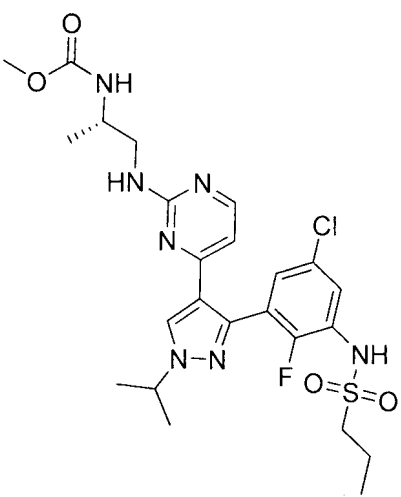
5

10

15

20

25

Comp. #	Estructura	Dosis (mg/kg), PO/IV	Cl (mL/min /kg)	PO AUC (hrs*µM)	PO Cmax (µM)	F (%)
3		5/2	51 (n=1)	0.20 (n=1)	0.07 (n=1)	6 (n=1)
1		5/2	7.0 (n=1)	9.7 (n=1)	7.4 (n=1)	46 (n=1)

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica mediante las pruebas *in vitro* e *in vivo* descritas en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I de preferencia muestran una IC_{50} en el ensayo de proliferación celular A375 CP en el rango de 250 nM o mejor, de preferencia de menos de 200 nM, 150 nM, 100 nM y 50 nM.

El grupo 2-(metoxi-carbonil-amino)-1-propilo en R_1 proporciona un nivel preferido de actividad y selectividad sobre otras cinasas, incluyendo p38. Por ejemplo, existe un aumento en la actividad mayor de 30 veces entre los compuestos 9 y 29, en donde la IC_{50} de A375 es de 2 nM y 76 nM, respectivamente.

El patrón de sustitución de fenilo de los compuestos de la fórmula Ib es óptimo para la estabilidad metabólica (ER en ratón y en ser humano) con flúor o cloro en la posición de R_5 , y flúor, cloro, o metilo en la posición de R_3 . Compare, por ejemplo, la ER (en ser humano) de los compuestos 9 y 6 de <0.21 y 0.69, respectivamente.

La combinación del grupo 2-(metoxi-carbonil-amino)-1-propilo en R_1 , el patrón de sustitución de R_3/R_5 , y el grupo metilo en R_4 , tiene un efecto sorprendente sobre la exposición total al fármaco (AUC) Véase, por ejemplo, el compuesto 9 (comparándose con los compuestos 1, 3, 4, 6, y 7), en donde la AUC, en una dosis oral de 10 miligramos/kilogramo, es de 30 ± 4 micromolar*hrs.

Ejemplo 130

Eficacia *in vivo* — Modelo de Xenoinjerto de Ratón A375 de 14 días

Las células A375 se cultivaron en condiciones estériles en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5 por ciento durante dos a cuatro semanas. Las células se cultivaron en el medio RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 10 por ciento. Las células se pasaron dos veces por semana con Tripsina al 0.05 por ciento/EDTA. En el día del implante, las células se cosecharon en HBSS (Solución de Sal Balanceada de Hank). Los ratones Nu/Nu hembras (Charles River, de 10 a 11 semanas al principio del estudio) se implantaron con 5 x 10⁶ células A375/ratón en Matrigel al 50 por ciento, a 0.2 mililitros SQ en el flanco derecho en el día 1. A los 19 días después del implante, los ratones se clasificaron aleatoriamente en 6 grupos (9 ratones por grupo), con un volumen tumoral promedio de 215 milímetros cúbicos, y un peso corporal promedio de 24 gramos. El compuesto de prueba se dosificó dos veces al día (BID) durante 14 días, comenzando en el día 19, utilizando un volumen de dosificación de 0.2 mililitros por dosis, con el compuesto formulado en la concentración apropiada para alcanzar el nivel de dosis deseado. Se hicieron observaciones clínicas diariamente. El volumen tumoral y el peso corporal se midieron dos veces por semana. Puntos finales: Cualquier animal individual o grupo que exhibiera una pérdida de peso corporal excediendo al 25 por ciento del volumen inicial y/o del tumor mayor de 3,000 milímetros cúbicos.

El compuesto 9 (formulado en PEG300 al 20 por ciento / ETPGS al 3 por ciento / agua al 77 por ciento) se dosificó de acuerdo con el protocolo anterior empleando el siguiente régimen de

dosificación:

Grupo 1: Vehículo, cada día (qd) x 14.

Grupo 2: 1 miligramo/kilogramo del Compuesto 9, dos veces al día (bid) x14.

5 Grupo 3: 3 miligramos/kilogramo del Compuesto 9, dos veces al día (bid) x14.

Grupo 4: 10 miligramos/kilogramo del Compuesto 9, dos veces al día (bid) x14.

10 Grupo 5: 20 miligramos/kilogramo del Compuesto 9, dos veces al día (bid) x14.

Los resultados de volumen tumoral se evaluaron a los 14 días después de la primera dosis. La respuesta parcial se define por tener un crecimiento tumoral del 20 al 50 por ciento del crecimiento tumoral de control. La enfermedad estable se define por tener un volumen tumoral final dentro del +/-20 por ciento del tamaño inicial del tumor. La regresión parcial se define por tener un volumen tumoral final <80 por ciento del volumen inicial del tumor.

Grupo 2: respuesta parcial

Grupo 3: enfermedad estable

20 Grupo 4: regresión parcial

Grupo 5: regresión parcial

Se entiende que los Ejemplos y modalidades descritos en la presente son para propósitos ilustrativos solamente, y que se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de los mismos para las personas expertas en la técnica, y se deben incluir dentro

del espíritu y alcance de esta solicitud, y dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente se incorporan a la presente como referencia para todos los propósitos.

5

10

15

20

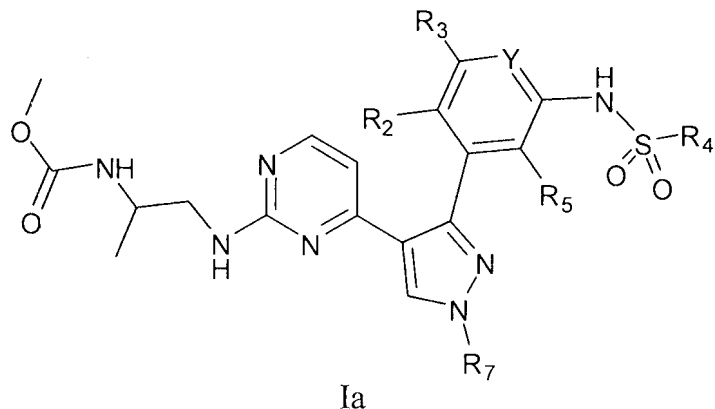
25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula Ia:

5

10



en donde:

Y se selecciona a partir de N y CR₆;

R₂, R₃, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente a
 15 partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno,
 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de
 carbono sustituido por halógeno; con la condición de que, cuando R₅
 es flúor y R₁ se selecciona a partir de hidrógeno, -X₁R_{8a}, -X₁OX₂R_{8a},
 20 -X₁C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₁NR_{8a}X₂R_{8b}, -X₁NR_{8a}C(O)X₂OR_{8b} y -X₁NR_{8a}S
 (O)₀₋₂R_{8b}, R₃ y R₆ no son ambos hidrógeno;

R₄ se selecciona a partir de -R₉ y -NR₁₀R₁₁; en donde R₉
 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, hetero-cicloalquilo de 3 a 8
 25 átomos de carbono, arilo, y heteroarilo; en donde este alquilo,

cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, arilo o heteroarilo de R_9 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; y R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y R_9 ;

R_7 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono y hetero-cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono; en donde este alquilo, cicloalquilo o hetero-cicloalquilo de R_7 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; o los tautómeros, pro-fármacos, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_4 es $-R_9$; en donde R_9 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; en donde este alquilo o cicloalquilo de R_9 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados independientemente a partir de halógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno.

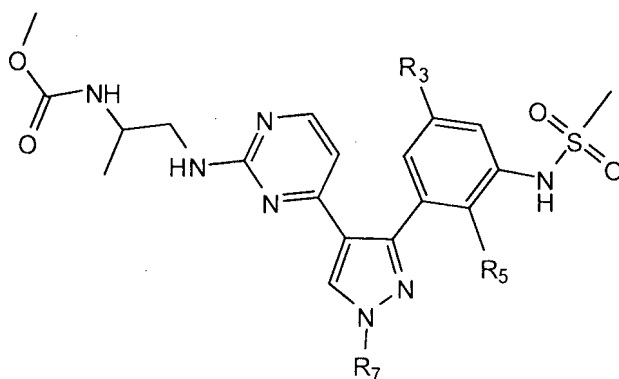
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde: R_2 se selecciona a partir de hidrógeno y flúor; R_3 se selecciona a partir de

cloro, flúor y metilo; R_5 se selecciona a partir de hidrógeno, cloro y flúor; Y se selecciona a partir de N y CR_6 ; y R_6 se selecciona a partir de hidrógeno y flúor.

4. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado a partir de:
- 5 de: N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-5-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-[2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-5-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2,6-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-[2,6-difluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-fluoro-3-[(3,3,3-trifluoro-propan)-sulfonamido]-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-cloro-2-metan-sulfonamido-piridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-fluoro-2-metan-sulfonamido-piridin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-3-etan-sulfonamido-4,5-difluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-
- 10
- 15
- 20
- 25

1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2,4-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[1-(propan-2-il)-3-(2,4,5-trifluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-etan-sulfonamido-2,4-difluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-2-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propil]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-[(4-{3-[2,4-difluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(3-ciclopropan-sulfonamido-2,5-difluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-3-ciclopropan-sulfonamido-2-fluoro-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; y N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(propan-1-sulfonamido)-fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

25 5. El compuesto de la reivindicación 1, de la fórmula Ib:



Ib

en donde:

R_3 se selecciona a partir de cloro, flúor y metilo;

R_5 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R_7 se selecciona a partir de etilo e isopropilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, seleccionado a partir

de: N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-

carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-difluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-

amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-etil-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-

amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-

fluoro-3-metan-sulfonamido-5-metil-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-

1-({4-[3-(2-cloro-3-metan-sulfonamido-5-metil-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de

metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2-cloro-5-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-

1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-

carbamato de metilo; N-[(2R)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; N-[(2S)-1-({4-[3-(2,5-dicloro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo; y N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metan-sulfonamido-fenil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amino)-propan-2-il]-carbamato de metilo.

7. Un compuesto seleccionado a partir de: N-[5-cloro-3-(4-{2-[(2-ciano-etil)-amino]-pirimidin-4-il}-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]-metan-sulfonamida; N-{5-cloro-3-[4-(2-{[2-(dimetil-amino)-etil]-amino}-pirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-fluoro-fenil}-metan-sulfonamida; N-(5-cloro-2-fluoro-3-{4-[2-(metil-amino)-pirimidin-4-il]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil)-metan-sulfonamida; y N-{3-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-5-cloro-2-fluoro-fenil}-metan-sulfonamida.

8. Un compuesto seleccionado a partir de: 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-anilina; terbutil-éster del ácido ciano-(2-tiometil-pirimidin-4-il)-acético; 1-isopropil-4-(2-(tiometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina; 2-((2-benciliden-1-etil-hidrazinil)-metilen)-malononitrilo; 1-(3-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-etanona; 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona; 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona; 3-(dimetil-amino)-1-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-prop-2-en-1-ona; 4-(3-yodo-1-isopropil-

1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-amina; 4-(3-yodo-1-etil-1H-pirazol-4-il)-
 pirimidin-2-amina; 4-(3-yodo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-
 amina; 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-ol; 2-cloro-4-
 (3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidina; (S)-1-(4-(3-yodo-1-
 5 isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato
 de metilo; (R)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-
 amino)-propan-2-il-carbamato de metilo; (S)-1-(4-(3-yodo-1-isopropil-
 1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-amino)-propan-2-il-carbamato de
 terbutilo; 3-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il-
 10 amino)-propano-nitrilo; 4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-metil-
 pirimidin-2-amina; N¹-(4-(3-yodo-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-
 2-il)-N²,N²-dimetil-etan-1,2-diamina; N-(3-bromo-2,4-difluoro-fenil)-
 propan-1-sulfonamida; 3-fluoro-4-yodo-piridin-2-amina; 3-cloro-4-
 yodo-piridin-2-amina; 3-bromo-2,5,6-trifluoro-anilina; 2,4-dibromo-
 15 3,6-dicloro-anilina; 3-bromo-2-cloro-5-metil-anilina; 3-bromo-2,5-
 difluoro-anilina; ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-benzoico; 3-bromo-5-
 cloro-2-fluoro-fenil-carbamato de terbutilo; 3-bromo-2-fluoro-5-metil-
 fenil-carbamato de terbutilo; 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo; 2,6-difluoro-3-
 20 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de
 terbutilo; N-(2,4-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
 il)-fenil)-propan-1-sulfonamida; 2-(2-fluoro-3-nitro-fenil)-4,4,5,5-
 tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-
 25 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2,5-dicloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2-cloro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 2-fluoro-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo; 3-fluoro-4-
 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina; 2,3,6-
 5 trifluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; 3-cloro-
 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina; 3-cloro-
 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina; y 3-metoxi-2-
 metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina.

9. Una composición farmacéutica, la cual comprende un
 10 compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, mezclado con
 cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en
 donde el excipiente se selecciona a partir del grupo que consiste en
 almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca, pasta de
 15 almidón, almidón pre-gelatinizado, azúcares, gelatina, gomas
 naturales, gomas sintéticas, alginato de sodio, ácido alginico,
 tragacanto, gomas guar, celulosa, etil-celulosa, acetato de celulosa,
 carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio,
 metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina,
 20 silicato de magnesio y aluminio, polivinil-pirrolidona, talco, carbonato
 de calcio, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico,
 sorbitol, agar-agar, carbonato de sodio, croscarmelosa de sodio,
 crospovidona, poliacrilina-potasio, glicolato de almidón de sodio,
 arcillas, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de
 25 magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero,

glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril-sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de soya, estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, sílice, y combinaciones de los mismos.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, la cual además comprende un agente terapéutico adicional.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona a partir de un compuesto contra el cáncer, un analgésico, un anti-emético, un anti-depresivo, y un agente anti-inflamatorio.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el tratamiento de cáncer.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer que se va a tratar se selecciona a partir del grupo que consiste en carcinoma pulmonar, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas de ovarios, de los ojos, del hígado, del tracto biliar, y del sistema nervioso.

15. Un método para el tratamiento de cáncer, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica de cualquiera

de las reivindicaciones 9 a 12.

16. El método de la reivindicación 15, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en carcinoma pulmonar, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas de ovarios, de los ojos, del hígado, del tracto biliar, y del sistema nervioso.

17. El método de la reivindicación 15 ó 16, el cual además comprende administrar al sujeto un agente terapéutico adicional.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el agente terapéutico adicional comprende un fármaco contra el cáncer, un medicamento para el dolor, un anti-emético, un anti-depresivo, o un agente anti-inflamatorio.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor diferente de la cinasa Raf, o un inhibidor de MEK, mTOR, HSP90, AKT, PI3K, CDK9, PAK, cinasa C de proteína, una cinasa MAP, una cinasa MAPK, o ERK.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el inhibidor de MEK se selecciona a partir de: AS703026; MSC1936369B; GSK1120212; AZD6244; PD-0325901; ARRY-438162; RDEA119; GDC0941; GDC0973; TAK-733; RO5126766; y XL-518.

21. El método de la reivindicación 20, en donde el agente terapéutico adicional se administra al sujeto concurrentemente con el compuesto.

22. Un método para tratar una condición mediada por la

cinasa Raf, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a

5 12.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la cinasa Raf es una cinasa mutante B-Raf.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la cinasa mutante B-Raf es b-Raf(V600E).

10

15

20

25

RESUMEN

La invención proporciona una clase novedosa de compuestos,
composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y
5 métodos para utilizar tales compuestos con el objeto de tratar o
prevenir las enfermedades o los trastornos asociados con una
actividad de cinasa anormal o mal regulada, en particular las
enfermedades o los trastornos que involucren una activación anormal
de B-Raf.

10

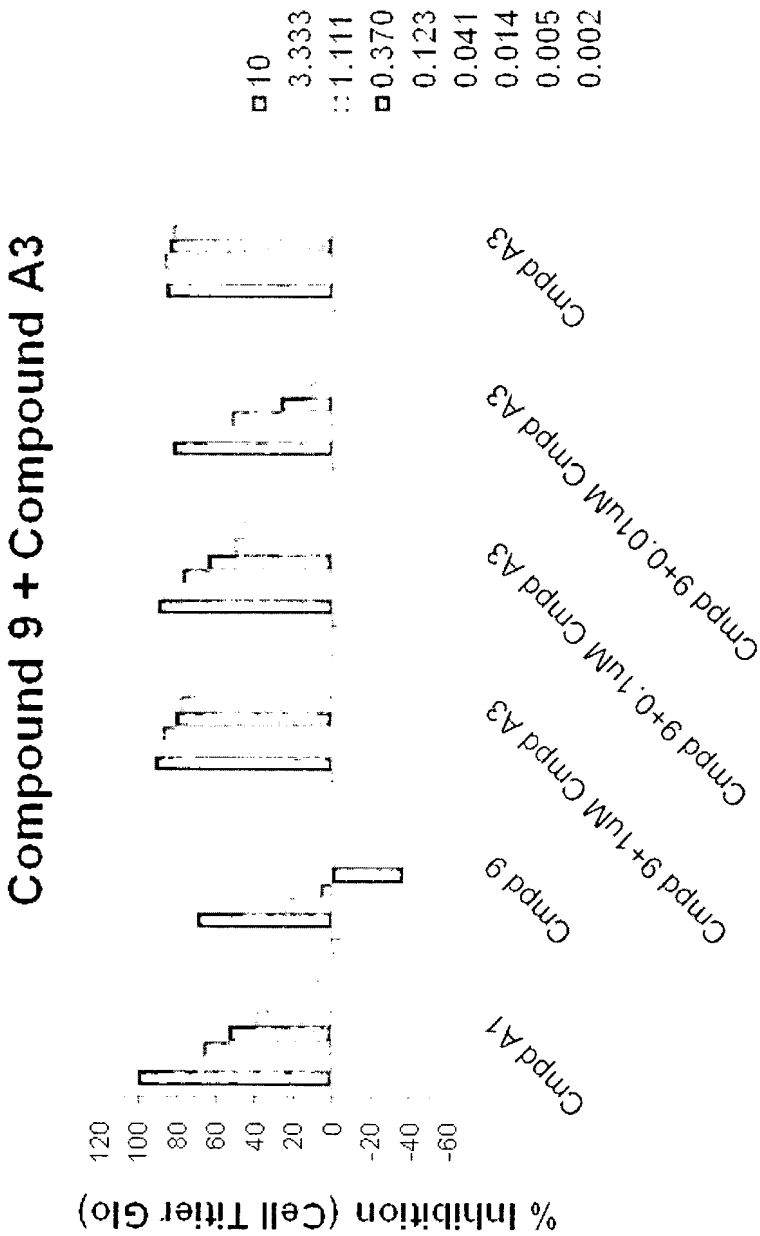
* * * * *

15

20

25

Figure 1



PCT/US2010/046930

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

REID, Scott
Genomics Institute of the Novartis
Research Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 17 February 2012 (17.02.2012)	
Applicant's or agent's file reference 53758-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/046930	International filing date <i>(day/month/year)</i> 27 August 2010 (27.08.2010)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address LIU, Zuosheng 10280 Camino Ruiz, Apartment No. 45 San Diego, California 92121 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		CN	US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address LIU, Zuosheng 3911 Tynebourne Circle San Diego, California 92130 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		CN	US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gaspais Stephane
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

SA

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

REID, Scott
Genomics Institute of the Novartis
Research Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 17 February 2012 (17.02.2012)	
Applicant's or agent's file reference 53758-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/046930	International filing date (day/month/year) 27 August 2010 (27.08.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address TELLEW, John 1340 Caminito Balada La Jolla, California 92037 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address TELLEW, John E. 617 Caminito de la Costa La Jolla, California 92037 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gaspais Stephane
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

152

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

REID, Scott
Genomics Institute of the Novartis
Research Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 17 February 2012 (17.02.2012)	
Applicant's or agent's file reference 53758-WO-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/046930	International filing date (day/month/year) 27 August 2010 (27.08.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address WAN, Yongqin 19 Santa Eugenia Irvine, California 92026 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
	☒ the nationality	☐ the residence
Name and Address WAN, Yongqin 19 Santa Eugenia Irvine, California 92606 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gaspais Stephane e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

153

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

REID, Scott
Genomics Institute of the Novartis
Research Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 17 February 2012 (17.02.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53758-WO-PCT	
International application No. PCT/US2010/046930	International filing date (day/month/year) 27 August 2010 (27.08.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address WANG, Xing 16152 Avenida Venusto, No. 4 San Diego, California 92128 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address WANG, Xing 10445 Monterey Ridge Drive San Diego, California 92127 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gaspais Stephane
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

154

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 53758-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/046930	International filing date (day/month/year) 27/08/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/08/2009
Applicant IRM LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

155

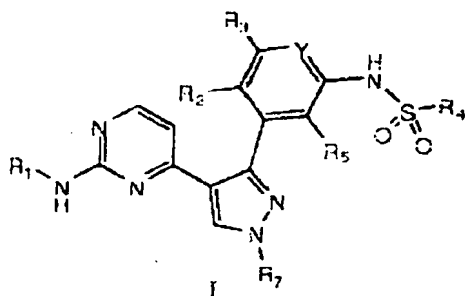
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/046930

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention provides a novel class of compounds of formula I, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity, particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of B-Raf.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/046930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D403/04 A61K31/506 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/062676 A2 (ORTHO MCNEIL JANSSEN PHARMACEU [US]; ADDEX PHARMA S A [CH]; TRABANCO-S) 22 May 2009 (2009-05-22) page 53; compound D17 -----	8
X	GOODACRE S C ET AL: "Imidazo[1,2-a]pyrimidines as functionally selective and orally bioavailable GABAA[alpha]2/[alpha]3 binding site agonists for the treatment of anxiety disorders" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 1, 12 January 2006 (2006-01-12), pages 35-38, XP002603205 ISSN: 0022-2623 DOI: 10.1021/JM051065L intermediate in the synthesis of 10b; page 36 ----- -/--	8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2010

Date of mailing of the international search report

19/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Duval, Eric

156

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/046930

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/045627 A2 (IRM LLC; MI YUAN [CN]; ALBAUGH PAMELA A [US]) 17 April 2008 (2008-04-17) page 32; compound 24 -----	1-24
A	WO 2009/016460 A2 (PFIZER [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; DEAL JUDITH GAIL [US]; GU DANLIN) 5 February 2009 (2009-02-05) page 143; example C2/C -----	1-24
Y,P	WO 2010/010154 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]; PULICI MAURIZIO [IT]; ZUCCOTTO FAB) 28 January 2010 (2010-01-28) examples 33, 34 -----	1-24
Y,P	WO 2009/115572 A2 (NOVARTIS AG [CH]; HUANG ZILIN [US]; JIN JEFF [US]; MACHAJEWSKI TIMOTHY) 24 September 2009 (2009-09-24) page 176 - page 182; compounds 260-263, 265, P1-P19 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/046930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009062676 A2	22-05-2009	AR 069309 A1 AU 2008323287 A1 CA 2704436 A1 EP 2220083 A2	13-01-2010 22-05-2009 22-05-2009 25-08-2010
WO 2008045627 A2	17-04-2008	AU 2007308045 A1 CA 2664147 A1 CN 101522026 A EP 2076128 A2 JP 2010505859 T KR 20090063240 A US 2010087464 A1	17-04-2008 17-04-2008 02-09-2009 08-07-2009 25-02-2010 17-06-2009 08-04-2010
WO 2009016460 A2	05-02-2009	AR 067759 A1 AU 2008281543 A1 CA 2695114 A1 CN 101815712 A CR 11241 A EA 201000113 A1 EC SP109922 A EP 2183243 A2 KR 20100038119 A PA 8791801 A1 PE 09522009 A1 US 2009221608 A1 UY 31260 A1	21-10-2009 05-02-2009 05-02-2009 25-08-2010 27-04-2010 30-08-2010 31-03-2010 12-05-2010 12-04-2010 31-03-2009 19-07-2009 03-09-2009 02-03-2009
WO 2010010154 A1	28-01-2010	NONE	
WO 2009115572 A2	24-09-2009	AR 071283 A1 PE 16562009 A1 US 2010003246 A1	09-06-2010 20-11-2009 07-01-2010

157



No. 12-032570- 00000-0000

Fecha: 2012-02-24 11:53:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐