

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	ORION CORPORATION	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
----------------	-------------------	-------------------------------	-----------------------------------

Dirección:	Orionintie 1 FI-02200 Espoo	Domicilio/País de constitución:	FINLANDIA - UUSIMAA - ESPOO
-------------------	-----------------------------	--	-----------------------------

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 1456514-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. ORION CORPORATION	NN	1456514

4 Datos del Inventor

Nombre:	Srinivasan RAJAGOPALAN	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
----------------	------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

Dirección:		33, 4th Main BTM 1st Stage Venkateshwara Layout Bangalore 560 068		Domicilio/País de constitución:		INDIA - KARNATAKA - BANGALORE	
Identificación:							
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA					
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT					
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica					
Número:		-					
5 Inventor(es)							
Apellidos - Nombres				Domicilio			
1.		RAJAGOPALAN Srinivasan		INDIA			
2.		APPUKUTTAN Prasad		INDIA			
3.		NARASINGAPURAM ARUMUGAM Karthikeyan		INDIA			
4.		UJJINAMATADA Ravi Kotrabasaiah		INDIA			
5.		GEORGE Shyla		INDIA			
6.		LINNANEN Tero		FINLANDIA			
6 Datos Inventor(es)							
País de Residencia		Departamento/Estado		Ciudad		Dirección	
1. INDIA		KARNATAKA		BANGALORE		33, 4th Main BTM 1st Stage Venkateshwara Layout Bangalore 560 068	

2.	INDIA	KARNATAKA	BANGALORE	Apartment S-2, plot 108-110, Navnit Sphatika, Meenakshi Layout, Kalena Agrahara, Bannerghatta Road, Bangalore, 560076
3.	INDIA	TAMIL NADU	NARASINGAPURAM	58L, M.B.T Road, Narasingapuram, Seekarapuram, Vellore, 632515, INDIA
4.	INDIA	KARNATAKA	BANGALORE	295, 13th Main, 7th Sector, HSR Layout, Bangalore, 560102, INDIA
5.	INDIA	KARNATAKA	BANGALORE	No. 38, SFS Enclave, 11th Cross, 8th A Main, Ananthanagar Layout, Huskur Gate, Electronics city, Bangalore-100, INDIA
6.	FINLANDIA	UUSIMAA	TUUSULA	Kalamestarintie 9 B 6 FI-04300 Tuusula
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE				
Número:		66783790-		
Presentación de Poder				

Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/FI2014/000003	Fecha Solicitud:	03/04/2014
Número Publicacion:		WO 2014/162039	Fecha Publicacion:	09/10/2014
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen INDIA	Codigo del país IN	(31) No. Solicitud 382/KOL/2013	(32) Fecha _ 04 April 2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		16	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos
5 terapéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos que son útiles por ejemplo en el tratamiento de
cáncer.

ANTECEDENTS DE LA INVENCION

10 Las proteínas quinasas son una clase de proteínas
(enzimas) que regulan una variedad de funciones celulares.
Esto se logra por fosforilación de aminoácidos específicos en
substratos de proteína que resulta en alteración
conformacional de la proteína de substrato. El cambio
15 conformacional modula la actividad del substrato o su
capacidad para interactuar con otros compañeros de enlace.
Las tirosina quinasas son un subconjunto de proteínas
quinasas que catalizan la transferencia del fosfato terminal
de trifosfato de adenosina (ATP) a residuos de tirosina en
20 substratos de proteína. El genoma humano contiene alrededor
de 90 tirosina quinasas y 43 tirosina quinasa como genes, los
productos de los cuales regulan la proliferación celular,
supervivencia, diferenciación, función y motilidad.

Las tirosina quinasas son de dos variedades, esto es

tirosina quinasas receptoras y no receptoras. Las tirosina quinasas receptoras (por ejemplo, FGFR) son proteínas de transmembrana con un dominio extracelular enlazado a ligando y un dominio de quinasa intracelular catalítico, mientras que
5 las tirosina quinasas no receptoras (por ejemplo, c-ABL) carecen de dominios de transmembrana y se encuentran en el citosol, núcleo y superficie interna de membrana celular. Los dominios de quinasa de todas las tirosina quinasas tienen arquitectura bilobar, con un lóbulo de terminal N que enlaza
10 ATP y magnesio, un lóbulo de terminal C que contiene un asa de activación, y una hendidura entre los lóbulos a los que se enlazan los substratos de polipéptido.

Las tirosina quinasas receptoras se activan cuando el ligando se enlaza al dominio extracelular, que resulta en
15 oligomerización de receptor y autofosforilación de una tirosina reguladora dentro del asa de activación del dominio de quinasa. Estos fenómenos reorientan los residuos de aminoácido importantes, mejorando así la actividad catalítica de la enzima.

20 El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) se ha reconocido como un mediador importante de muchos procesos fisiológicos, tal como migración celular, proliferación, supervivencia y diferenciación durante el desarrollo y angiogénesis. Actualmente existen más de 25 miembros

conocidos de la familia FGF. La familia del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) consiste de cuatro miembros con cada uno compuesto de un dominio de enlace de ligando extra celular, un dominio de trans-membrana simple y un dominio de tirosina quinasa de proteína citoplásmica intracelular. Tras la estimulación con FGF, los FGFR experimentan dimerización y transfosforilación. Tras la dimerización, los FGFRs activan variedad de trayectorias de señalización 3', tal como trayectorias MAPK y PKB/Akt (Zhou, W. et. al. *Chemistry & Biology*, 2010, 17, 285). La señalización de FGFR anormal se ha reportado en muchos tipos de tumor incluyendo mieloma múltiple, gástrico, de endometrio, de próstata y de mama (Squires M. et. al. *Mol. Cancer Ther.*, September 2011, 10:1542-1552). Los FGFs también tienen un papel en angiogénesis de tumor y median en la resistencia a inhibidores de receptor 2 de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2) (Casanovas, O. et. al., *Cancer Cell*, 2005, 8, 299). En consecuencia, FGF y los FGFR tienen el potencial para iniciar y/o promover la tumorigénesis. Debido a esto, el sistema de señalización FGF pasa a ser un objetivo terapéutico atractivo, principalmente debido a terapias dirigidas a los FGFR y/o señalización de FGF pueden afectar ambas de las células de tumor y también angiogénesis de tumor (Foote, K. M. et. al., WO 2009/019518

A1). En consecuencia, FGF y FGFRs tienen el potencial para iniciar y/o promover la tumorigénesis.

SUMARIO DE LA INVENCION

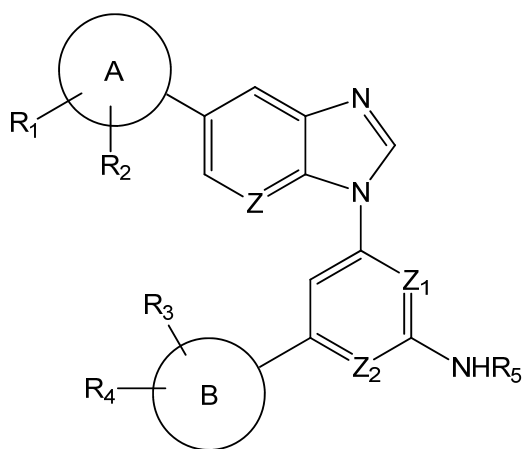
5 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) inhiben o modulan la actividad de ciertas proteínas quinasas, más específicamente proteínas tirosina quinasas. En particular, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de quinasas FGFR.

10 Los compuestos de la invención tienen actividad antiproliferativa y son particularmente útiles en el tratamiento de cáncer.

Los compuestos de la presente invención tienen una estructura representada por la fórmula (I)

15

20



(I)

en donde

Z₁ es N y Z₂ es CH, o

Z_1 es CH y Z_2 es N, o

Z_1 y Z_2 es N;

Z es CH o N;

A es un anillo de fenilo o anillo heterocíclico de 5-12
5 miembros;

R_1 es H, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7}
alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} carbonilo, amino,
hidroxi, hidroxi alquilo C_{1-7} , halo alquilo C_{1-7} , alquilamino
 C_{1-7} alquilo C_{1-7} , $-R_{16}-C(O)-R_{17}$ o $-E-R_6$;

10 R_2 es H, halógeno o alquilo C_{1-7} ;

B es un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-12
miembros;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halo alquilo
 C_{1-7} o halo alcoxi C_{1-7} ;

15 R_4 es H, halógeno, alquilo C_{1-7} u oxo;

R_5 es H, $-C(O)R_7$, $-SO_2R_8$ o un anillo heterocíclico de 5-6
miembros opcionalmente substituido;

R_6 es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros
opcionalmente substituido;

20 R_7 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , alcoxi C_{1-7} , alcoxi C_{1-7}
alquilo C_{1-7} , carboxi alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} carbonil alquilo
 C_{1-7} , alquilamino C_{1-7} alquilo C_{1-7} , $-NH-R_{10}$ o $-NH-X_1-R_{11}$;

R_8 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} ,
hidroxi alquilo C_{1-7} , $-NR_{13}R_{14}$, $-NH-X_2-R_{15}$, fenilo o un anillo

heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente substituido;

R_{10} es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R_{11} es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente substituido;

5 R_{12} es H o alquilo C_{1-7} ;

R_{13} y R_{14} son, independientemente, H, alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} ;

R_{15} es fenilo o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente substituido;

10 R_{16} es un enlace o un alquilo C_{1-7} ;

R_{17} es alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilamino C_{1-7} , amino o hidroxí;

E es un enlace o un alquilo C_{1-7} ;

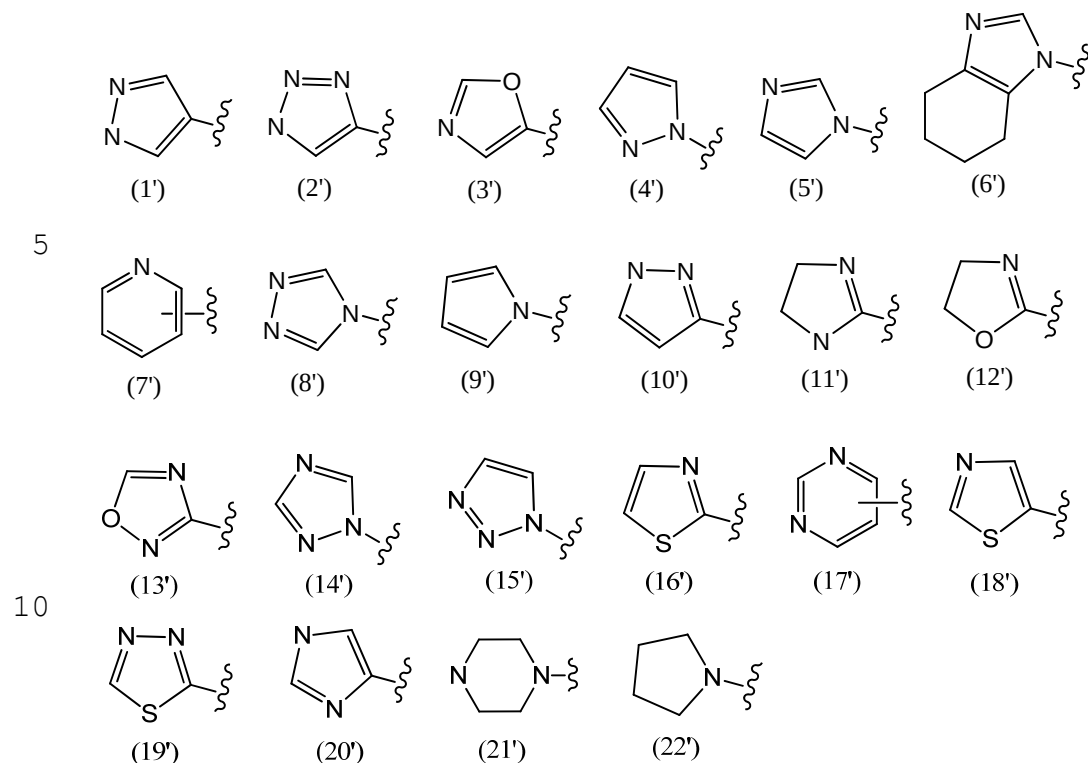
X_1 y X_2 son, independientemente, un enlace o alquilo C_{1-7} ;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una clase de compuestos son compuestos de la fórmula (I), en donde Z es CH. En otra clase de compuestos son compuestos de la fórmula (I), en donde Z_1 es N y Z_2 es CH. En otra clase de compuestos son compuestos de la fórmula (I), en donde Z_1 es CH y Z_2 es N. En otra clase de compuestos son compuestos de la fórmula (I), en donde Z_1 y Z_2 es N.

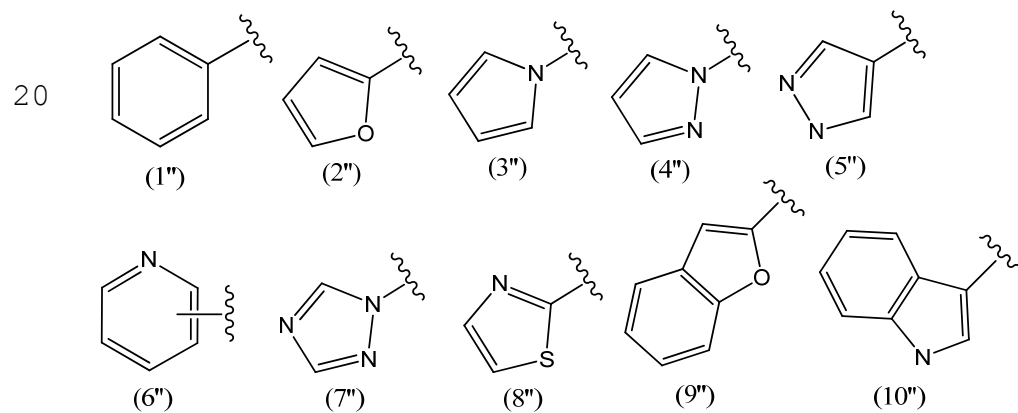
En una clase de subclase de cualquiera de las clases anteriores son compuestos de la fórmula (I), en donde anillo A es uno de cualesquiera de los siguientes grupos o

tautómeros de los mismos:



y R_1 y R_2 , como se definió anteriormente, se enlazan a los anillos A anteriores.

15 En una clase de subclase de cualquiera de las clases anteriores son compuestos de la fórmula (I), en donde anillo B es uno de cualesquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos:



y R_3 y R_4 , como se definió anteriormente, se enlazan a los anillos B anteriores.

Otra subclase de las clases anteriores son compuestos en donde

5 A es un anillo de la fórmula (1'), (2'), (3'), (4'), (5'), (7'), (14'), (16') o (20');

R_1 es H, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxil alquilo C_{1-7} , alquilamino C_{1-7} alquilo C_{1-7} o $-E-R_6$;

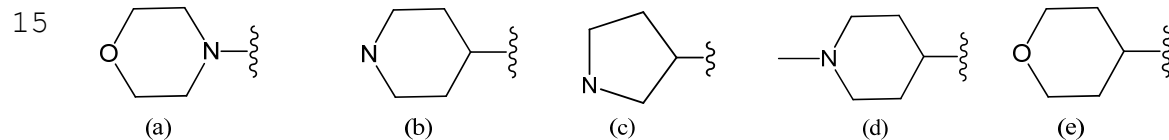
R_2 es H;

10 Z es CH;

B es un anillo de la fórmula (1''), (2''), (3''), (4'') o (6'');

E es un enlace o alquilo C_{1-7} ;

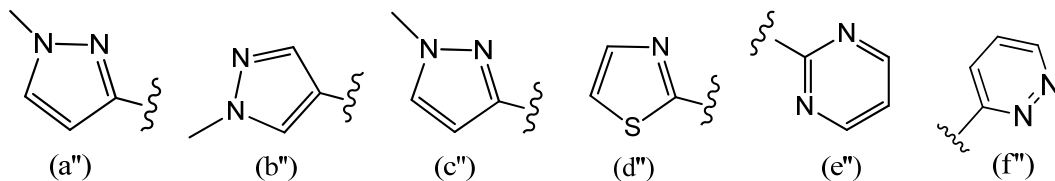
R_6 es cualquiera de los siguientes grupos



R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} ;

R_4 es H o halógeno;

20 R_5 es $-C(O)R_7$ o $-SO_2R_8$ o uno de cualesquiera de los siguientes grupos

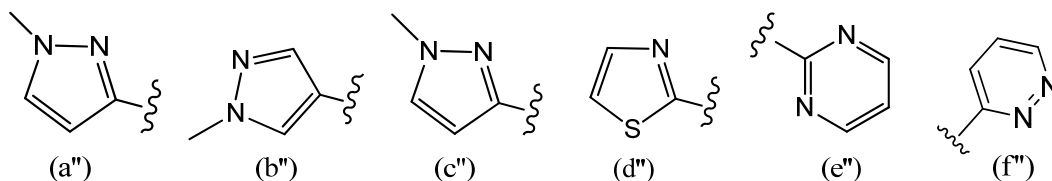


R_7 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} o $-NH-R_{10}$;

R_8 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxí alquilo C_{1-7} o $-NR_{13}R_{14}$; y

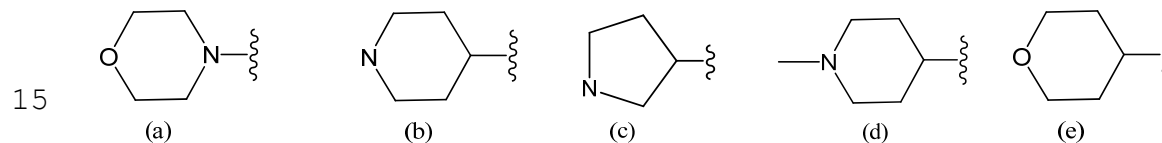
R_{10} es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} .

En una clase de compuestos son compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-C(O)R_7$ o $-SO_2R_8$ o uno de cualesquiera de los siguientes grupos



En una clase de compuestos son compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-SO_2R_8$.

En una clase de compuestos son compuestos de la fórmula (I), en donde R_6 es cualquiera de los siguientes grupos



La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además un uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección, donde la inhibición de FGFR quinasa se desea.

La presente invención proporciona además un uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

5 La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en el tratamiento de una afección, donde la inhibición de FGFR quinasa se desea.

La presente invención proporciona un compuesto de la
10 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en el tratamiento de cáncer.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de una afección, donde la inhibición de FGFR quinasa se desea comprende administrar a un sujeto que
15 necesita de los mismos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un sujeto que necesita de los mismos una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la invención se pueden preparar por una variedad de rutas sintéticas de forma análoga a los

métodos conocidos en la literatura usando materiales de partida adecuados. Los compuestos de acuerdo a la fórmula (I) se pueden preparar por ejemplo análogamente o de acuerdo a los siguientes Esquemas de reacción. Algunos compuestos

5 incluidos en la fórmula (I) se pueden obtener al convertir los grupos funcionales de los otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos de acuerdo con los siguientes Esquemas, por well known etapas de reacción tal como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquilación, amidación, aminación,

10 sulfonación y otros. Se debe notar que cualquiera de los grupos de partida apropiados, por ejemplo grupos protectores N, tal como un grupo t-butoxicarbonilo (t-BOC) o un grupo fenilsulfonilo, se puede usar en forma bien conocida durante las síntesis con objeto de mejorar la selectividad de las

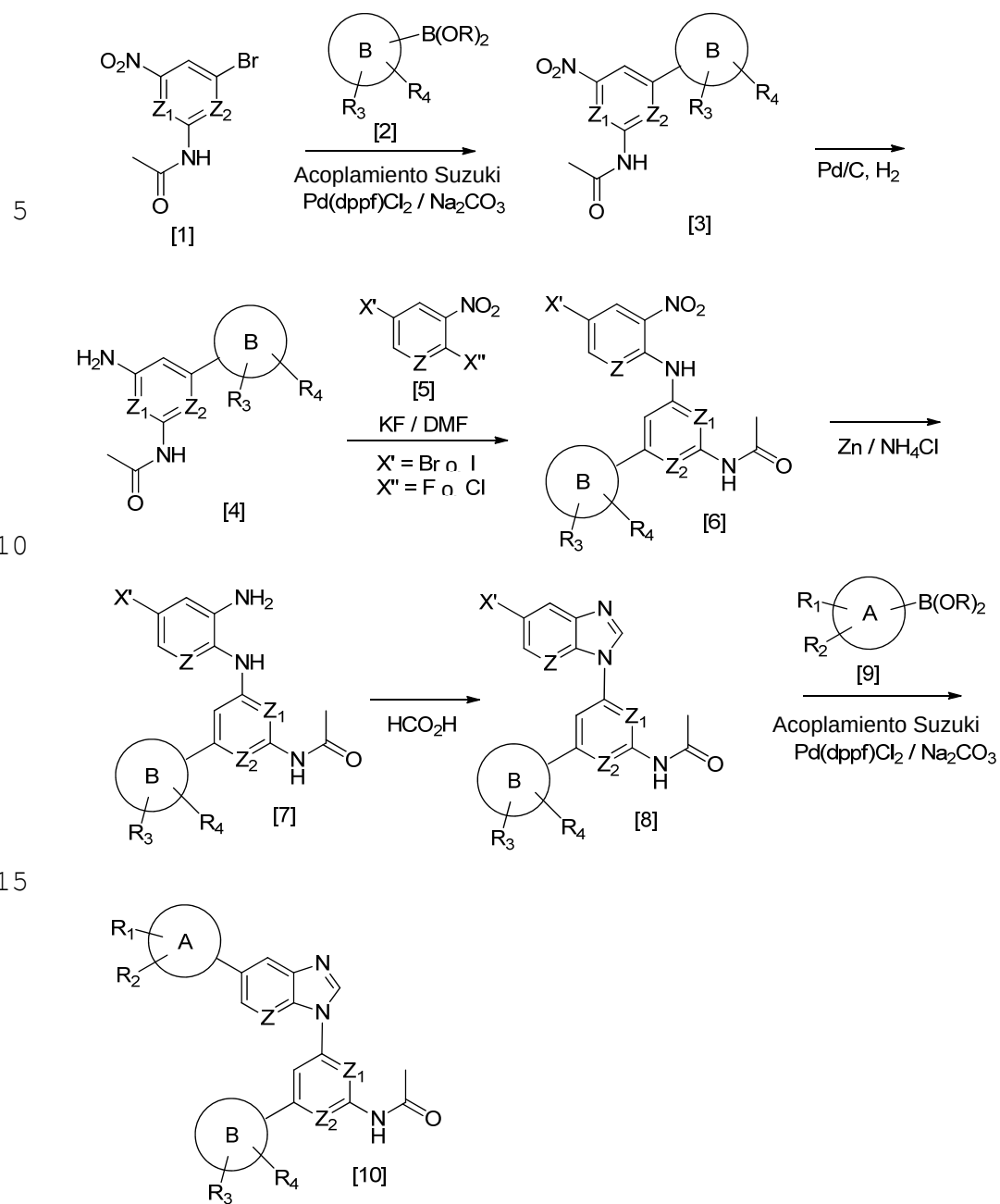
15 etapas de reacción

Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-C(O)CH_3$ se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo al Esquema 1, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , anillo A, anillo B y Z, Z_1 y Z_2 son como se definió anteriormente, y R es hidrógeno o alquilo. En el

20 método del Esquema de Reacción 1, la N-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida [1] se acopla en un solvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano con un derivado de ácido borónico [2] o un éster adecuado de los mismos en la presencia de $Pd(dppf)Cl_2$ y carbonato de sodio acuoso en temperatura

elevada. El grupo nitro del compuesto obtenido [3] se reduce, por ejemplo con hidrógeno y catalizador Pd/C, polvo de hierro y cloruro de calcio acuoso o zinc y cloruro de amonio acuoso, y la amina resultante [4] se hace reaccionar con el compuesto [5] en un solvente adecuado tal como DMF en la presencia de fluoruro de potasio en temperatura elevada para obtener el compuesto [6]. En caso de que Z es CH en el compuesto [5], X'' es adecuadamente fluoro, y cuando Z es N, X'' es adecuadamente cloro. El grupo nitro en el compuesto [6] se reduce, por ejemplo al usar zinc y cloruro de amonio acuoso o polvo de hierro y cloruro de calcio acuoso, y la amina resultante [7] se calienta con ácido fórmico para producir el compuesto [8] en una reacción de cierre de anillo. Finalmente, el compuesto [10] se obtiene por el acoplamiento Suzuki entre el compuesto [8] y un derivado de ácido borónico [9] o un éster adecuado de los mismos en un solvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano en la presencia de Pd(dppf)Cl₂ y carbonato de sodio acuoso en temperatura elevada.

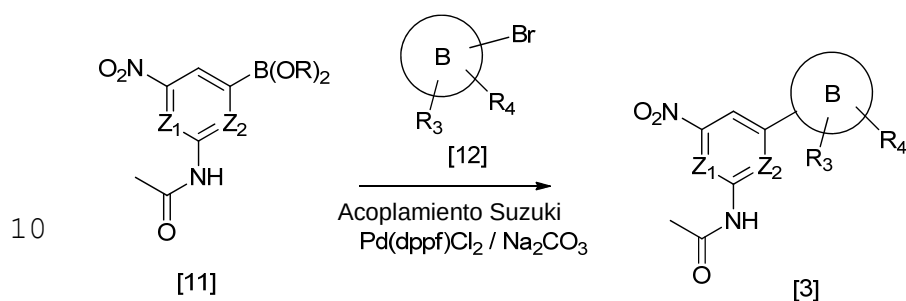
ESQUEMA DE REACCIÓN 1.



Alternativamente, el compuesto de la fórmula [3] se puede preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 2, en donde R₃, R₄, Z₁ y Z₂, anillo B y R son como se definió anteriormente, usando el derivado de ácido borónico [11] o un

éster adecuado de los mismos en la presencia de Pd(dppf)Cl_2 y carbonato de sodio acuoso. El compuesto [11] se puede preparar, por ejemplo al tratar *N*-(3-bromo-5-nitrofenil)acetamida con bis(pinacolato)diboro en la presencia de Pd(dppf)Cl_2 y acetato de potasio.

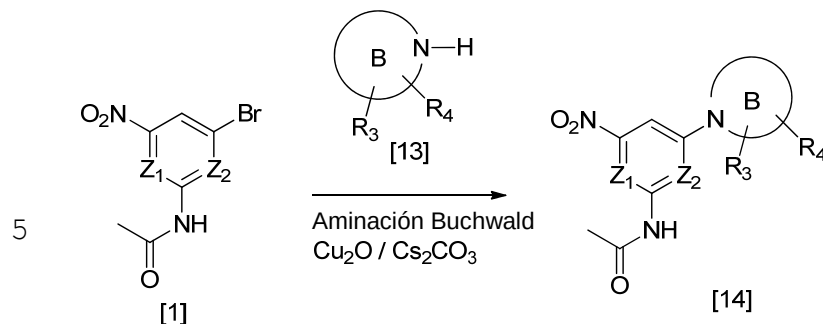
ESQUEMA DE REACCIÓN 2.



En el caso de que el anillo B en el compuesto [3] es un heterociclo ligado a fenilo por medio de un heteroátomo de nitrógeno, el compuesto [3] también se puede preparar usando una aminación Buchwald catalizada por cobre en la presencia de una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio de acuerdo al Esquema de Reacción 3, en donde Z_1 , Z_2 , R_3 y R_4 son como se definió anteriormente.

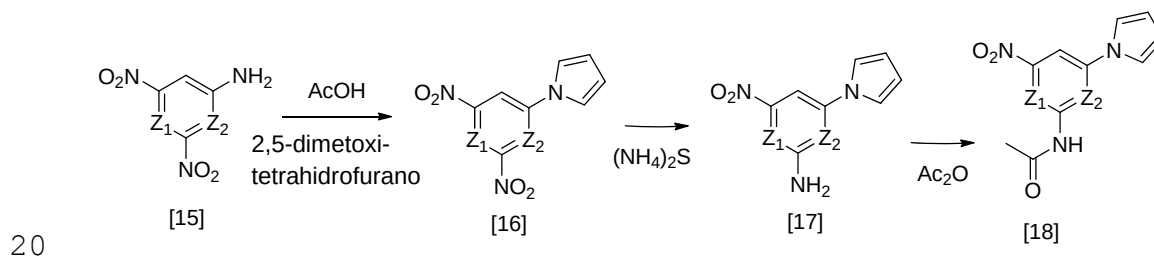
15

ESQUEMA DE REACCIÓN 3.



En el caso de que el anillo B en el compuesto [3] es anillo pirrol ligado a fenilo por medio de un átomo de nitrógeno, el compuesto [3] también se puede preparar de 3,5-
 10 dinitroanilina [15] y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano de acuerdo al Esquema de Reacción 4, en donde Z₁ y Z₂ son como se definió anteriormente. El derivado de pirrol [16] formado se reduce usando sulfuro de amonio para obtener el compuesto [17], que se hace reaccionar posteriormente con anhídrido acético para proporcionar el compuesto [18].
 15

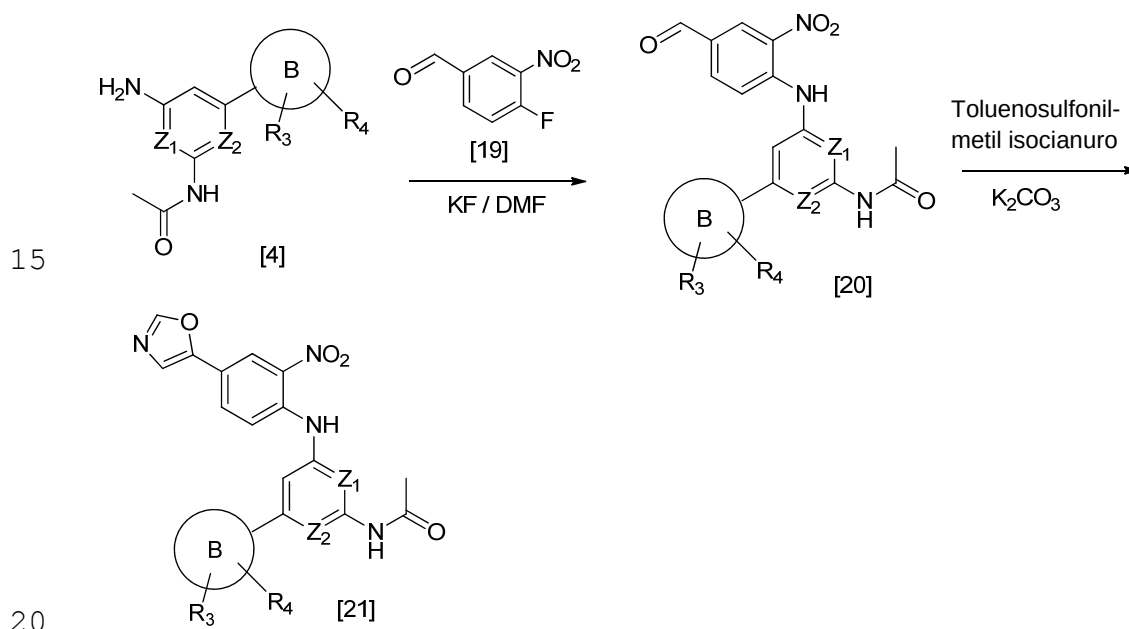
ESQUEMA DE REACCIÓN 4.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] es un anillo oxazol-5-il, el compuesto [10] también se puede preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 5, en donde el anillo B, R₃, R₄, Z₁ y Z₂ son como se definió anteriormente.

En este método el compuesto [4] se trata con 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído y el compuesto resultante [20] se hace reaccionar posteriormente con tolueno-sulfonilmetil isocianuro para producir el oxazol-5-il compuesto [21] en una
 5 reacción de cierre de anillo. El grupo nitro del compuesto [21] se puede reducir además, por ejemplo por hidrogenación, para producir la amina correspondiente, que se puede luego tratar con ácido fórmico de acuerdo al Esquema de Reacción 1 para proporcionar el producto final en la reacción de cierre
 10 de anillo.

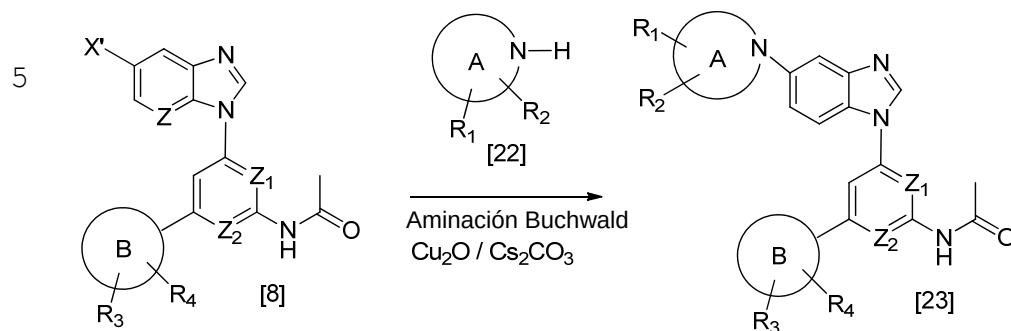
ESQUEMA DE REACCIÓN 5.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] es un heterociclo ligado al átomo de carbono del anillo bicíclico por medio de un heteroátomo de nitrógeno, el compuesto [10] también se puede preparar usando acoplamiento Buchwald de

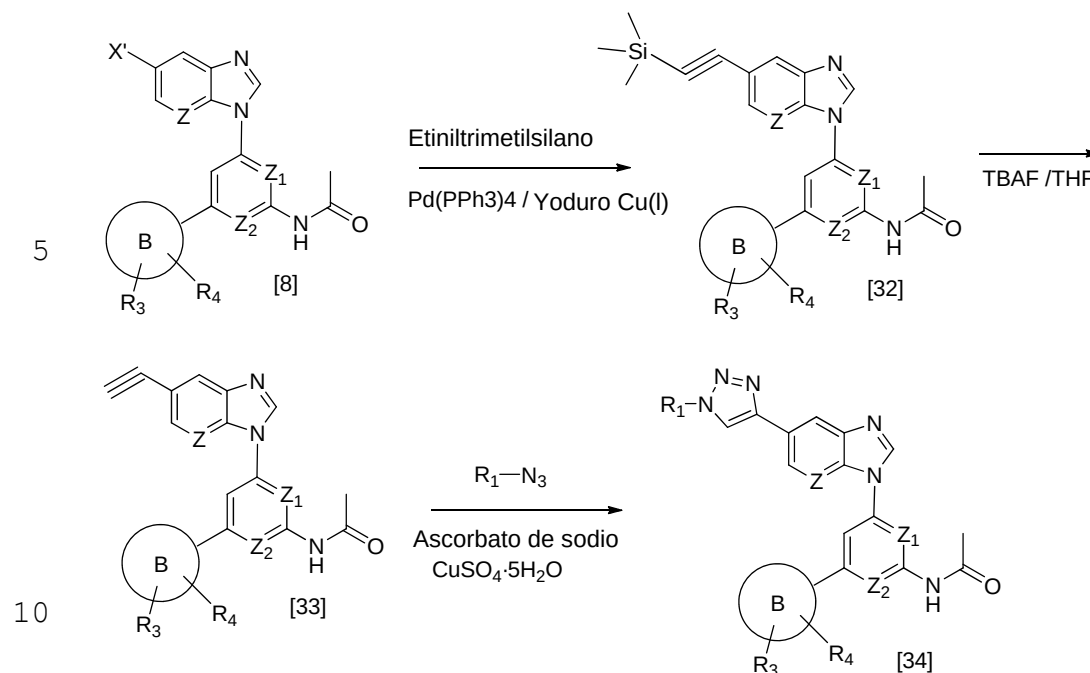
acuerdo al Esquema de Reacción 6, en donde X', anillo B, R₁, R₂, R₃, R₄, Z₁ y Z₂ son como se definió anteriormente.

ESQUEMA DE REACCIÓN 6.



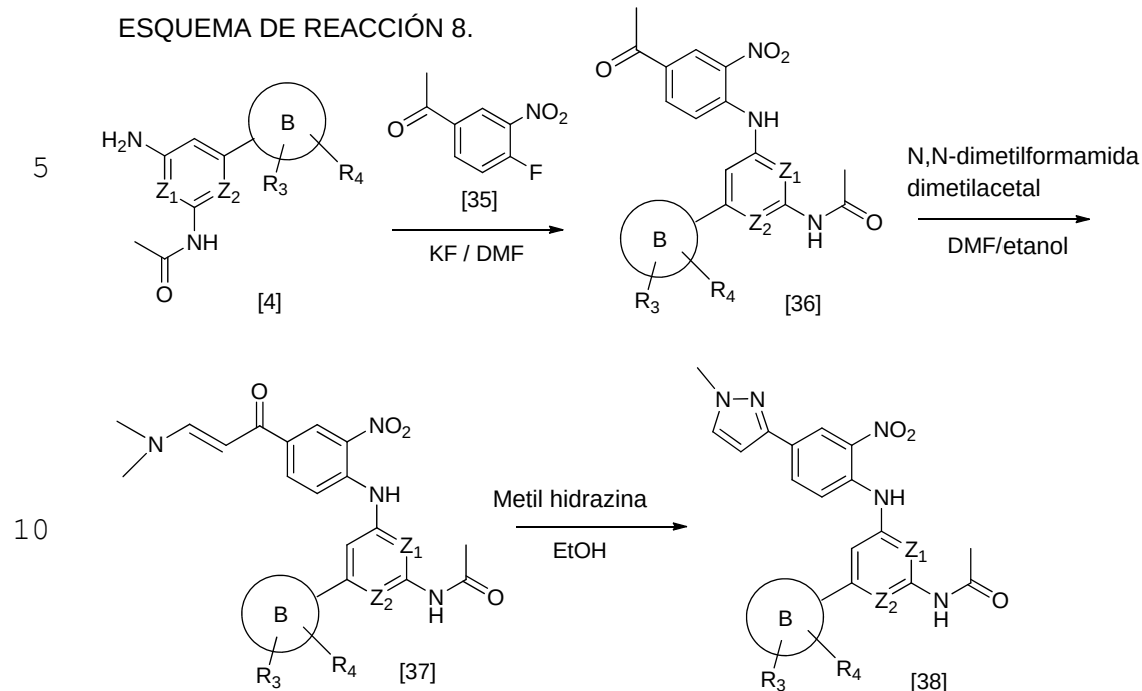
10 En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] es un anillo 1H-1,2,3-triazol-4-il y R₂ es hidrógeno, el compuesto [10] también se puede preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 7, en donde X', Z, R₁, R₃, R₄, Z₁, Z₂ y el anillo B, son como se definió anteriormente. El compuesto de partida [8] se silila al hacer reaccionar con etiniltrimetilsilano en la presencia de tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (Pd(PPh₃)₄) y Cu(I)yoduro para producir el compuesto [32]. El tratamiento con TBAF proporcionó el compuesto [33] de etinilo que se puede hacer reaccionar con compuesto azido R₁-N₃ en un solvente adecuado, tal como DMSO:THF:agua (1:1:1) o 20 DMSO:DCM:agua (1:1:1) para proporcionar el compuesto [34].

ESQUEMA DE REACCIÓN 7.



En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] es un anillo 1-metil-1H-pirazol-3-il, el compuesto [10] también se puede preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 8, en donde R_3 , R_4 , Z_1 , Z_2 y el anillo B, son como se definió anteriormente. En este método el compuesto [4] se trata con 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona y el compuesto resultante [36] se hace reaccionar posteriormente con dimetilacetal DMF para producir el oxazol-5-il compuesto [37]. El tratamiento posterior con hidrazina de metilo produce el compuesto [38] en una reacción de cierre de anillo. El grupo nitro del compuesto [38] se puede reducir además, por ejemplo por amonio acuoso y zinc, para producir la amina correspondiente, que se puede luego tratar con ácido fórmico de acuerdo al

Esquema de Reacción 1 para proporcionar el producto final en la reacción de cierre de anillo.

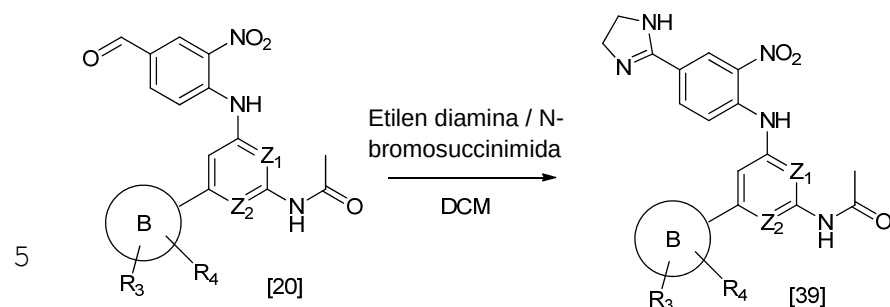


En el caso donde el anillo A en el compuesto [10] es un anillo 1H-imidazol-2-il, el compuesto [10] también se puede preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 9, en donde R_3 , R_4 , Z_1 , Z_2 y el anillo B, son como se definió anteriormente. En este método el compuesto [20] del Esquema de Reacción 5 se trata con etilen diamina y *N*-bromosuccinimida proporcionó el compuesto [39] en una reacción de cierre de anillo. El grupo nitro del compuesto [39] se puede reducir además, por ejemplo por amonio acuoso y zinc, para producir la amina correspondiente, que se puede luego tratar con ácido fórmico de acuerdo al Esquema de Reacción 1 para proporcionar el producto final en la reacción de cierre de anillo.

15

20

ESQUEMA DE REACCIÓN 9.



Diversos compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es diferente de $-C(O)CH_3$, se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo al Esquema de Reacción 10, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , Z , Z_1 , Z_2 , anillo A y anillo B son como se definió

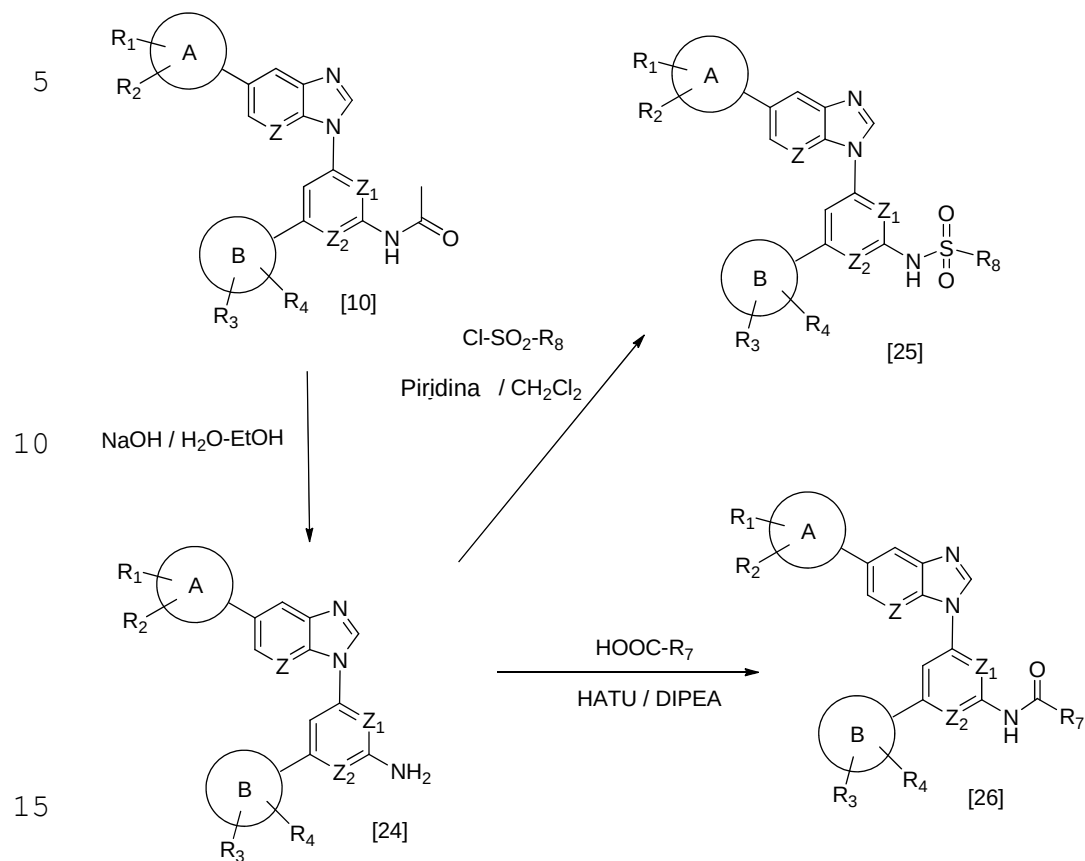
10 anteriormente. El compuesto [10] de acetamida se puede convertir a su amina correspondiente [24], por ejemplo, al calentar en etanol en la presencia de una base, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio acuoso, o un ácido tal como HCl acuoso. La amina obtenida [24] se puede usar

15 como un material de partida para etapas de reacción posteriores. Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_5 es $-SO_2R_8$ se pueden preparar, por ejemplo, al tratar la amina [24] con $Cl-SO_2R_8$ en solvente adecuado tal como DCM en la presencia de piridina. Los compuestos de la fórmula (I), en

20 donde R_5 es $-C(O)R_7$ y R_7 es alquilo C_{1-7} o alquilamino C_{1-7} alquilo C_{1-7} , se pueden preparar, por ejemplo, al hacer reaccionar la amina [24] con $HOOC-R_7$ en solvente adecuado tal como DMF en la presencia de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-

1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanamino (HATU)
y DIPEA.

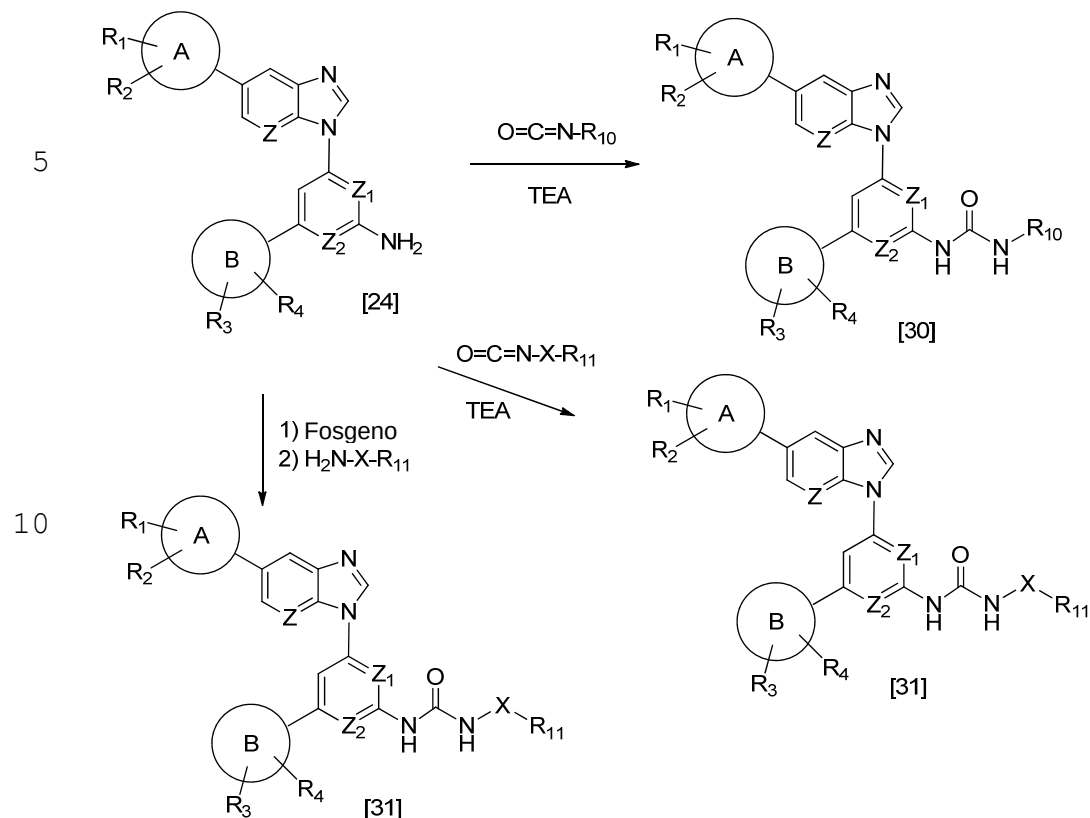
ESQUEMA DE REACCIÓN 10.



Los compuestos de la fórmula (I), en donde R_7 es $-NH-R_{10}$ o $-NH-X-R_{11}$, se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo al Esquema de Reacción 11 al hacer reaccionar la amina [24] en un solvente adecuado tal n-butanol con derivados de isocianato $O=C=N-R_{10}$ o $O=C=N-X-R_{11}$ en la presencia de base adecuada tal como trietilamina (TEA). Alternativamente, los compuestos en donde R_7 es $-NH-X-R_{11}$ se pueden preparar al tratar amina [24] en solvente adecuado tal como DCM con

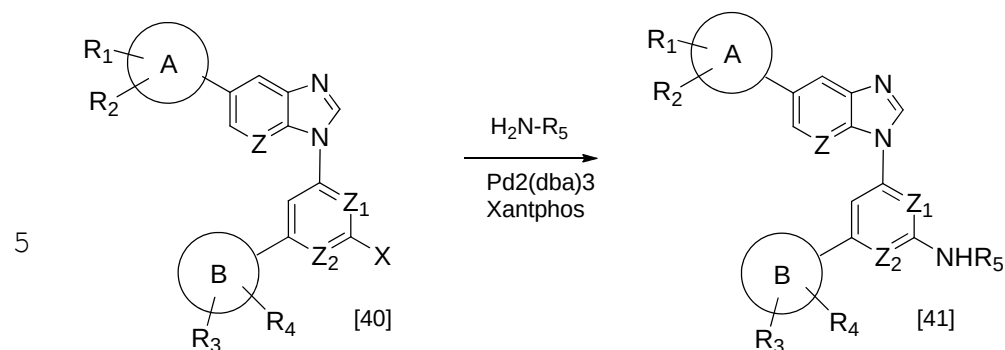
fosgeno y luego con $\text{H}_2\text{N-X-R}_{11}$, ver Esquema de Reacción 11.

ESQUEMA DE REACCIÓN 11.



Los compuestos en donde R_5 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{SO}_2\text{R}_8$ o un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente substituido también se puede preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 12 iniciando desde el compuesto [40] en donde X es un halógeno tal como Br o Cl, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z, Z_1 , Z_2 y anillo B son como se definió anteriormente, usando acoplamiento C-N catalizado con paladio (por ejemplo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) en la presencia de un ligando quelante de metal tal como Xantphos.

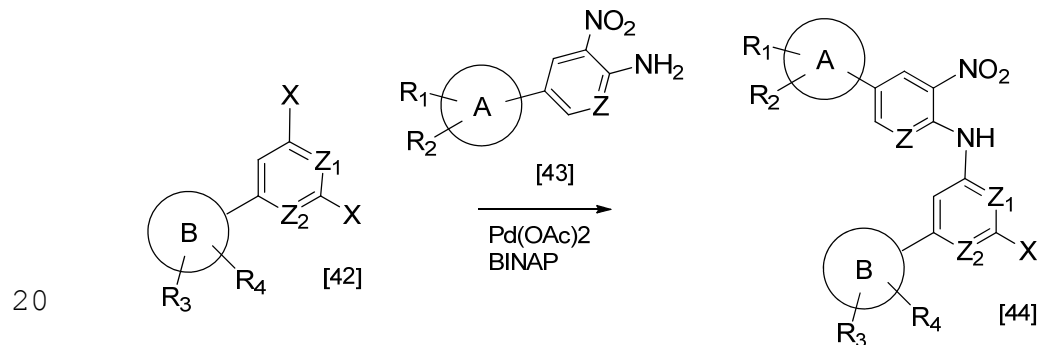
ESQUEMA DE REACCIÓN 12.



Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 13 al hacer reaccionar el compuesto [42] con el compuesto [43] para producir el compuesto [44] en donde X es un halógeno tal como Cl o Br, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z, Z_1 , Z_2 y el anillo B son como se definió anteriormente, seguido por el cierre de anillo bicíclico como en el Esquema de Reacción 1 y la adición del grupo $-\text{NHR}_5$ de acuerdo al Esquema de Reacción 12.

15

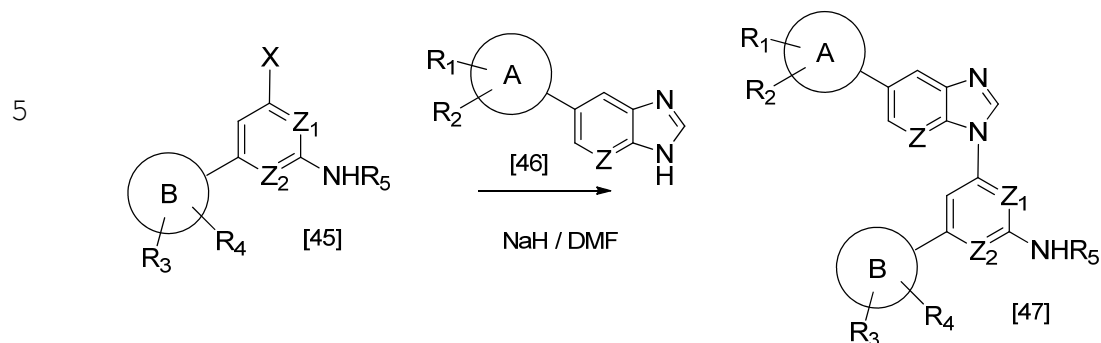
ESQUEMA DE REACCIÓN 13.



Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 14 al hacer reaccionar el compuesto [45] con el compuesto [46] en donde X

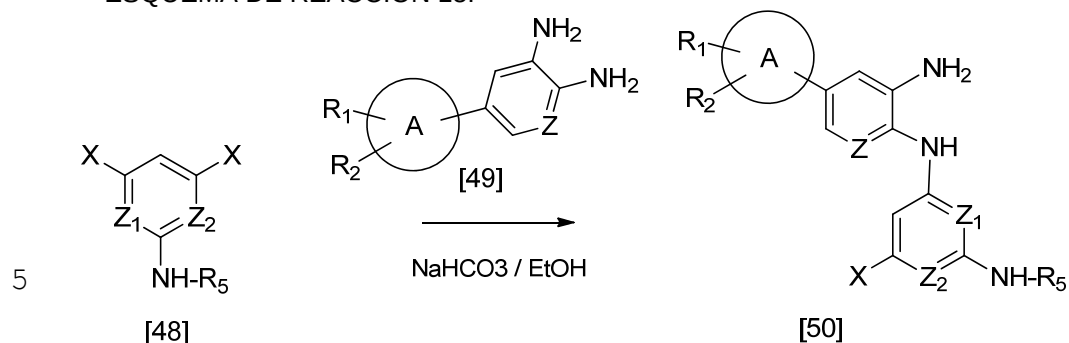
es un halógeno tal como Cl o Br, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , Z_1 , Z_2 y anillos A y B son como se definió anteriormente.

ESQUEMA DE REACCIÓN 14.



Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden
 10 preparar de acuerdo al Esquema de Reacción 15 al hacer
 reaccionar el compuesto [48] con el compuesto [49] en donde X
 es un halógeno tal como Cl o Br, y R_1 , R_2 , R_5 , Z , Z_1 , Z_2 y
 anillos A y B son como se definió anteriormente. El compuesto
 formado [50] se puede someter a cierre de anillo bicíclico y
 15 la adición de anillo B por acoplamiento Suzuki como se
 describe en el Esquema de Reacción 1 para obtener compuestos
 de la fórmula (I).

ESQUEMA DE REACCIÓN 15.



Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el campo de farmacéuticos. Los ejemplos no limitantes de sales adecuadas incluyen sales de metal, sal de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, y sales con aminoácido básico o ácido. Los ejemplos no limitantes de sales de metal incluyen sales de metal alcalino tal como sal de sodio y sal de potasio; sales de metal alcalino terreo tal como sal de calcio, y sal de magnesio. Los ejemplos no limitantes de sales con ácidos inorgánicos u orgánicos incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable, se puede preparar por métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de farmacéuticos y que retienen las propiedades farmacológicas de la forma libre. Ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de

alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, **sec**-butilo, **tert**-butilo. Los ésteres de fosfato y ésteres de carbonato, también están dentro del alcance de la invención.

5 Los términos empleados en la presente tienen los siguientes significados:

El término "halo" o "halógeno", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

10 El término "alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Los Ejemplos representativos de alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan
15 a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, **sec**-butilo, **tert**-butilo, *n*-pentil, *iso*-pentilo y *n*-hexilo. El término "C₁₋₃ alquil" se refiere a una modalidad preferida de "alquilo C₁₋₇" que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono.

20 El término "cicloalquilo C₃₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "alquenilo C₂₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene 2 hasta 7 átomos de carbono y que contiene uno o varios enlaces dobles. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo y ciclohexenilo.

El término "hidroxi", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH. El término "ciano", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -CN. El término "carboxi", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -COOH. El término "carbonilo", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un átomo de carbono enlazado doble a un átomo de oxígeno (C=O). El término "oxo", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a átomo de oxígeno ligado a otro átomo por un enlace doble (=O).

El término "alcoxi C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno.

5 Ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, **sec**-butoxi y **tert**-butoxi.

El término "hidroxilo alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, como se
10 define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente. Ejemplos representativos de hidroxilo alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-
15 hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxipropilo.

El término "halo alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a
20 través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente. Ejemplos representativos de halo alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo y 3-bromopropilo.

El término "ciano alquilo C₁₋₇", como se emplea en la

presente, se refiere a un grupo ciano, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Ejemplos representativos de ciano alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 1-cianoetilo, 1-cianopropilo y 2-cianopropilo.

El término "carboxi alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carboxi, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "halo alcoxi C₁₋₇", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alcoxi C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "fenil alcoxi C₁₋₇", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo fenilo anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alcoxi C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "alquilcarbonilo C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente.

El término "alcoxycarbonilo C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente.

El término "alcoxycarbonilo C₁₋₇ alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "aminocarbonilo", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente.

El término "amino alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo amino anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente. Ejemplos representativos de amino alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 2,2-diaminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 4-aminobutilo y 1-metil-1-aminoetilo.

El término "alquilamino C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al

menos un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo amino. Ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a metilamino, etilamino, propilamino, 5 butilamino, dimetilamino, dietilamino y *N*-etil-*N*-metilamino.

El término "alquilamino C₁₋₇ alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo alquilamino C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular precursora a 10 través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "carboxi alquilamino C₁₋₇", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo carboxi, como se define en la presente, 15 anexo a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilamino C₁₋₇, como se define en la presente

El término "alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo alcoxi C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a la porción molecular 20 precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "alcoxycarbonilo C₁₋₇ alquilo C₁₋₇", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₇, como se define en la presente, anexo a

la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en la presente.

El término "sustituido" como se usa en la presente en conexión con diversos residuos se refiere a sustituyentes de halógeno, tal como sustituyentes de flúor, cloro, bromo, yodo, o alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halo alquilo C₁₋₇, hidroxilo, amino, alcoxi C₁₋₇, acilo C₁₋₇ alquilamino C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇, nitro, ciano, tiol o metilsulfonilo. Preferidos son sustituyentes de halógeno, alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇, hidroxilo, amino, alcoxi C₁₋₇ y metilsulfonilo. Particularmente preferidos son 1 hasta 3 de sustituyentes alquilo C₁₋₃.

Los grupos "sustituidos" pueden contener 1 hasta 3, preferiblemente 1 o 2, de los sustituyentes mencionados arriba.

El término "anillo heterocíclico de 5-6 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático con 5 o 6 átomos en el anillo, de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Ejemplos representativos de anillo heterocíclico de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos de pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-il, 1,2,3-triazol-1-il, pirimidinilo, piridinilo, tetrazolilo, piperazinilo, furanilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolilo, isoxazolilo,

pirazinil tetrahidropiraniilo, 1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo y 4,5-dihidroimidazolilo.

El término "anillo heterocíclico de 5-12 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o aromático con 5 hasta 12 átomos en el anillo, de los cuales 1-5 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Ejemplos representativos de anillo heterocíclico de 5-12 miembros incluyen los ejemplos dados arriba y adicionalmente, pero no se limitan a, anillos de indazolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, benzo[d]imidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]imidazolilo y benzofuranilo.

El término "anillo carbocíclico de 5-12 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático con 5 hasta 12 átomos en el anillo que consiste de átomos de carbono únicamente. Ejemplos representativos de anillo carbocíclico de 5-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos de fenilo, naftilo y ciclohexilo.

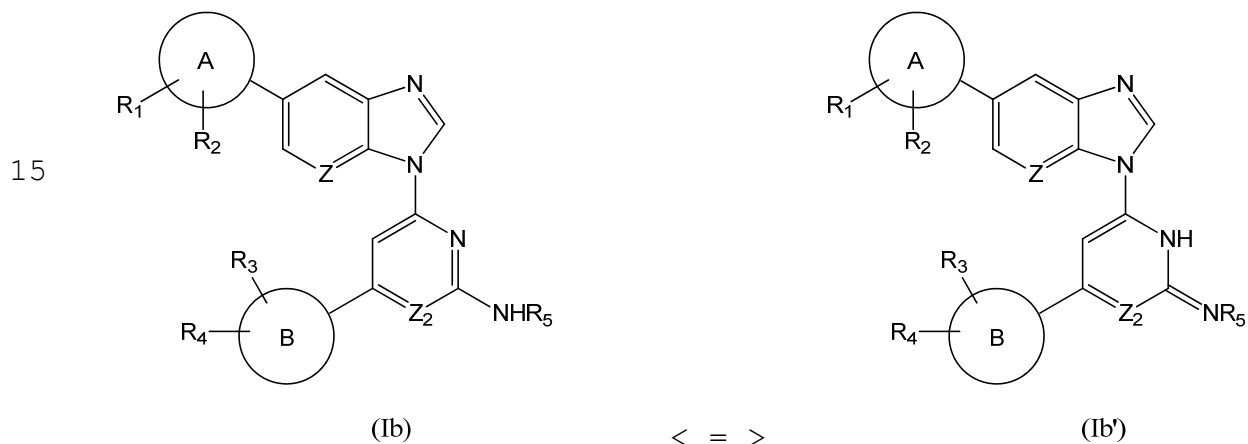
La definición de la fórmula (I) arriba es incluida de todos los isómeros e isótopos posibles, tal como estereoisómeros, de los compuestos, incluyendo isómeros geométricos, por ejemplo isómeros *Z* y *E* (isómeros *cis* y

trans), e isómeros ópticos, tal como diaestereómeros y enantiómeros, y ésteres de profármaco, por ejemplo ésteres de fosfato y ésteres de carbonato.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que los
5 presentes compuestos pueden contener al menos un centro
quiral. Por consiguiente, los compuestos pueden existir en
formas racémicas u ópticamente activas. Es de entenderse que
la fórmula (I) incluye cualquier forma racémica u ópticamente
activa, o mezclas de los mismos. En una modalidad, los
10 compuestos son los isómeros (R) puros. En otra modalidad, los
compuestos son los isómeros (S) puros. En otra modalidad, los
compuestos son una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra
modalidad, los compuestos son una mezcla racémica que
comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y (S). Los
15 compuestos pueden contener dos centros quirales. En tal caso,
de acuerdo a una modalidad, los compuestos de la invención
son diasterómeros puros. De acuerdo a otra modalidad, los
compuestos son una mezcla de diversos diasterómeros. Los
isómeros individuales se pueden obtener usando las formas
20 isoméricas correspondientes del material de partida o se
pueden separar después de la preparación del compuesto final
de acuerdo a métodos de separación convencionales. Para la
separación de isómeros ópticos, por ejemplo enantiómeros o
diaestereómeros, de la mezcla de los mismos los métodos de

resolución convencionales, por ejemplo cristalización fraccional, se puede usar.

Los presentes compuestos también pueden existir como tautómeros o mezclas de equilibrio de los mismos en donde un protón de un compuesto cambia de un átomo a otro. Los Ejemplos de tautómeros incluyen, pero no se limitan a, amido-imido, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares. Las formas tautoméricas de compuestos de la fórmula (I) se pretende que se abarquen por compuestos de la fórmula (I) aunque únicamente una forma tautomérica se puede representar. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (Ib')



20 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , Z_2 y anillos A y B son como se definió anteriormente, son tautómeros imido de compuestos amido de la fórmula (Ib) y son, por lo tanto, dentro del alcance de la fórmula (I) como se define en la presente.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I)

incluyen

4-(2,4-Difluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-amina;

5 N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo [d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;

15 Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

20 Forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo [d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida;

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

N-(3-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida;

5 N-(3-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

10 N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(6-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

15 N-(3,5-difluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida;

N-(3,5-difluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida;

N-(4-(2-clorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

20 N-(3-cloro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida;

N-(5-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-

il)ciclopropansulfonamida;

N-(6-(5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

5 N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

10 N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-

15 il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

20 N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) pirimidin-2-il) acetamida;

1-(1-(6-(ciclopropansulfonamido)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo;

N-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-

1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-

5 il)ciclopropansulfonamida;

N-(6-(2,4-difluorofenil)-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de los
10 mismos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente en cantidades terapéuticamente efectivas que varían usualmente desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 5000 mg, preferiblemente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 2000 mg, por día dependiendo de la edad, peso, grupo
15 étnico, condición del paciente, afección a tratarse, ruta de administración y el ingrediente activo usado. Los compuestos de la invención se pueden formular en formas de dosificación usando los principios conocidos en la técnica. El compuesto
20 se puede dar a un paciente como tal o en combinación con excipientes farmacéuticos adecuados en la forma de comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Elegir ingredientes adecuados para la composición es una rutina para aquellos de experiencia

ordinaria en la técnica. Portadores adecuados, solventes, ingredientes formadores de gel, ingredientes formadores de dispersión, antioxidantes, colores, edulcorantes, compuestos humectantes y otros ingredientes normalmente usados en este campo de la tecnología se pueden también usar. Las composiciones que contienen el compuesto activo se pueden dar enteramente o parenteralmente, la ruta oral siendo la forma preferida. Los contenidos del compuesto activo en la composición es desde alrededor de 0.5 hasta 100%, preferiblemente desde alrededor de 0.5 hasta alrededor de 20%, por peso de la composición total.

Los compuestos de la invención se pueden dar al sujeto como el ingrediente activo único o en combinación con uno de más de otros ingredientes activos para el tratamiento de una enfermedad particular, por ejemplo cáncer.

La presente invención se explicará en más detalle por los siguientes experimentos y ejemplos. Los experimentos y ejemplos se entienden únicamente para ilustrar propósitos y no limitan el alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

EXPERIMENTOS

1. Inhibición de FGFR1 quinasa

Ensayo FGFR1

Los compuestos se separaron por exclusión en el ensayo

TR-FRET con FGFR1 quinasa. 5 ng de FGFR1 [Upstate, USA] quinasa se usó para ensayo. El compuesto se incubó con la quinasa por 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la mezcla de sustrato [40 nM Ultra light poly GT
5 (Perkin Elmer, USA) y 13 μ M ATP (Sigma)] se agregó. La reacción anterior se detuvo por la adición de EDTA 40mM después de la reacción de quinasa 30 min. El anticuerpo antifosfo-tirosina etiquetado con Eu [Perkin Elmer, USA] se agregó a 0.5 nM y la emisión fluorescente en 615 nm/665 nm
10 [excitación a 340 nm] se midió. Los compuestos se separaron por exclusión inicialmente en 100 nM y concentraciones 1 μ M. Los compuestos con >50% de inhibición en 100 nM de FGFR1 se tomaron para los estudios de respuesta de dosis completa. La concentración DMSO final en el ensayo fue 1%. Para la
15 determinación de IC₅₀, 1/3^{ra} dilución en serie se hizo de la solución de reserva DMSO 20 mM. 2 μ l de estos se transfirieron a los pozos de prueba que contienen 20 μ l de la mezcla de reacción [volumen de reacción total 20 μ l]. La fluorescencia se midió en Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel
20 Counter Victor 3. El IC₅₀ se determinó al ajustar los datos de respuesta de dosis a ecuación de ajuste de curva sigmoideal usando software GraphPad Prism V5.

Resultados

La actividad enzimática y selectividad de compuestos

seleccionados de la invención en diferentes quinasas se presenta en la Tabla 1. Los compuestos de la invención se encontraron que eran potentes e inhibidores de FGFR quinasa selectivos.

5 TABLA 1. Inhibición de FGFR1 quinasa

Compuesto	Inhibición (%) de FGFR1 en 1000 nM	IC ₅₀ of FGFR1
Ejemplo 1	97	16.5
Ejemplo 2	99	3.9
Ejemplo 2 (imido)	97	3.3
Ejemplo 4	98	4.3
Ejemplo 5	99	1.1
Ejemplo 5 (imido)	98	4.4
Ejemplo 6	99	1.7
Ejemplo 6	98	1.7
Ejemplo 8	99	5.42
Ejemplo 8 (imido)	97	3.3
Ejemplo 10	97	5.8
Ejemplo 11	98	2.8
Ejemplo 11 (imido)	98	3.2
Ejemplo 12	97	1.5
Ejemplo 12 (imido)	99	5.2
Ejemplo 14	98	14.4
Ejemplo 16	97	3.4
Ejemplo 17	96	4.6
Ejemplo 17 (imido)	97	5.2
Ejemplo 18	97	5
Ejemplo 19	96	28.5

5	Ejemplo 21	99	3.7
	Ejemplo 22	97	9.2
	Ejemplo 23	97	10
	Ejemplo 25	97	3.1
	Ejemplo 26	94	21.9
10	Ejemplo 28	97	7.2
	Ejemplo 29	97	9.7
	Ejemplo 30	96	24
	Ejemplo 32	99	21.7
	Ejemplo 33	99	2
	Ejemplo 34	99	1.6
	Ejemplo 35	99	2
	Ejemplo 36	99	4.7
	Ejemplo 37	99	1.3
	Ejemplo 38	87	12
	Ejemplo 39	81	294.2
	Ejemplo 40	76	293.5
	Ejemplo 41	93	32.7
	Ejemplo 43	94	43.4

La preparación de los compuestos de la invención se
 15 ilustra por los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Los datos LCMS se han registrado en modo +ve a menos que
 se mencione de otra manera.

Ejemplo Intermediario 1.

4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

Una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (6 g, 27.6 mmol)
 en 1, 2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂
 por 5 min. 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-1H-pirazol (6.90 g, 33.1 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (2.25 g, 27.6 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (8.79 g, 82.9 mmol, 3.0 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 75% de rendimiento (4.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 218.21; Masa observada: 218.9 [M+H]⁺ (tr: 0.390 min).

Ejemplo Intermediario 2.

3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo

a) 3-(Metilsulfonil) pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo

A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.5 g, 2.67 mmol, 1.0 eq) en DCM (10 ml) se agregó TEA (0.8 ml, 5.35 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a TA por 15 min. Luego cloruro de metansulfonilo (0.23 ml, 2.94

mmol 1.1 eq) se agregó y la mezcla se agitó por 3 h. La mezcla se apagó luego con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 86% de rendimiento (0.6 g).

5 b) 3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.6 g, 2.26 mmol) en DMF se le agregaron hidruro de sodio a 0°C (0.108 g, 4.53 mmol, 2 eq) y
10 el compuesto del Ejemplo Intermediario 2(a) (0.44 g, 2.26 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se agitó a TA por 1 h y se calentó a 90°C por 4 h y se apagó con hielo y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo en 50% de
15 rendimiento (0.4 g).

c) 3-(4-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo

A una solución desgasificada (burbujeo de N₂) de 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol (0.050 g, 0.15 mmol) en 1,4-dioxano
20 (10 ml) se le agregaron el compuesto del Ejemplo Intermediario 2(b) (0.052 g, 0.15 mmol, 1 eq), Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.015 mmol, 0.1 eq) y carbonato de cesio (0.118 g, 0.36 mmol, 2.5 eq) usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1. La mezcla se calentó a 90°C por 16 h. La

mezcla de reacción se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto en 40% de rendimiento (20 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 353.2; Masa observada: 354.4 $[M+H]^+$ (tr: 0.11 min).

Ejemplo Intermediario 3.

4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

a) 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina

A una solución de 4-yodo-1H-pirazol (2.8 g, 10 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le agregaron carbonato de cesio (5.04 g, 15 mmol, 1.5 eq) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (2.96 g, 20 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó a TA por 8 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (3 × 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto crudo en 38% de rendimiento (1 g).

b) 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

Una solución del compuesto del Ejemplo 3(a) (0.5 g, 1.9 mmol) en 1, 2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.74 g, 2.8 mmol, 1.5 eq) se

agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.16 g, 0.2 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (0.5 g, 4.7 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la
 5 mezcla se calentó a 90°C por 16 h. La mezcla de reacción se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 70% acetato de etilo en hexano) para
 10 proporcionar el producto del título en 65% de rendimiento (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 275.14; Masa observada: 276.15 [M+H]⁺ (tr: 0.18 min).

Ejemplo Intermediario 4.

5-(1H-Pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

15 a) 2-nitro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina

A una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (3 g, 13.8 mmol) en DMF (12 ml) se le agregaron pirazol (1.12 g, 16.4 mmol, 1.2 eq.), óxido de cobre (I) (0.1 g, 0.69 mmol, 0.05 eq.) y carbonato de cesio (8 g, 24.6 mmol, 1.8 eq.) y la
 20 mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación y el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 20% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto

del título en 53.5% de rendimiento (1.5 g).

b) 5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 4(a) (0.5 g, 2.5 mmol) y polvo de hierro (1.39 g, 25 mmol, 10 eq) se pusieron a reflujo en ácido fórmico (20 ml) durante la noche. El ácido fórmico se separó por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se filtró. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 87% de rendimiento (0.4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 184.07; Masa observada: 185.3 $[M+H]^+$ (tr: 0.097 min).

Ejemplo Intermediario 5.

N-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) 2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridina

Una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1.5 g, 5.49 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El ácido 2,4-Difluorofenilborónico (0.86 g, 5.49 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. $Pd(dppf)Cl_2$ (0.358 g, 0.43 mmol, 0.08 eq) y carbonato de sodio acuoso (1.45 g, 13.7 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla se calentó a 90°C por 16

h. La mezcla de reacción se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 3% acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título en 98.5% de rendimiento (1.4 g).

b) N-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5(a) (0.9 g, 3.46 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (0.36 g, 2.94 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. El acetato de paladio (39 mg, 0.173 mmol, 0.05 eq) y xantphos (200 mg, 0.35 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (3.37 g, 10.4 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 50% de rendimiento (0.6 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.51-

7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H).

Ejemplo Intermediario 6.

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

5 Una mezcla del compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (3 g, 13.7 mmol) y polvo de hierro (7.68 g, 137 mmol, 10 eq) se pusieron a reflujo en ácido fórmico (50 ml) durante la noche. El ácido fórmico se separó por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se filtró. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 55.5% de rendimiento (1.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 198.09; Masa observada: 199.2 [M+H]⁺ (tr: 0.097 min).

Ejemplo Intermediario 7.

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitropiridin-2-amina

20 Una solución de 5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (5 g, 23 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7.2 g, 37 mmol, 1.5 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (1.88 g, 2.3 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (6.1 g, 52 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la

mezcla se calentó a 90°C por 16 h. La mezcla de reacción se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna
 5 (60-120 gel de sílice, 70% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 50% de rendimiento (2.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 219.08; Masa observada: 220.1 [M+H]⁺ (tr: 0.22 min).

Ejemplo Intermediario 8.

10 4-(1-(2-Morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

a) 4-(2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

A una solución de 4-(2-cloroetil)morfolina (2.55 g, 13.6 mmol) y 4-bromo-1H-pirazol (2 g, 13.6 mmol, 1 eq) en DMF (50 ml) se le agregó K₂CO₃ (0.16 g, 6.72 mmol, 1.5 eq) y la mezcla
 15 se agitó a TA por 24 h. La mezcla se apagó luego con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto crudo en 57% de rendimiento (2 g).

20 b) 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 8(a) (1 g, 3.8 mmol) en DME (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Diborano de bispinacolato (1.46 g,

5.7 mmol, 1.5 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.313 g, 0.38 mmol, 0.1 eq) y acetato de potasio (1.32 g, 13.4 mmol, 3.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla luego se calentó a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 87% de rendimiento (1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 307.2; Masa observada: 308.5 [M+H]⁺ (tr: 0.10 min).

c) 4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 8(b) (1 g, 4.6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. 4-Bromo-2-nitroanilina (1.41 g, 4.6 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.38 g, 0.46 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (1.41 g, 13.8 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla luego se calentó a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el

Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 42% de rendimiento (0.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 317.15; Masa observada: 318.05 $[M+H]^+$ (tr: 0.20 min).

Ejemplo Intermediario 9.

4-(1H-Imidazol-1-il)-2-nitroanilina

A una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (3 g, 13.8 mmol) en DMF (12 ml) se le agregaron imidazol (2.71 g, 27.6 mmol, 2 eq), óxido de cobre(I) (0.1 g, 0.69 mmol, 0.05 eq. Y carbonato de cesio (13.4 g, 41.4 mmol, 3 eq) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación y el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 40% de rendimiento (1.1 g). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H).

Ejemplo Intermediario 10.

5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazole

a) 2-Nitro-4-((trimetilsilil)etnil)anilina

Una solución del compuesto de 4-yodo-2-nitroanilina (1 g, 3.8 mmol) en DMF-Et₃N (1:1; 20 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 15 min. Pd(PPh₃)₄ (0.22 g, 0.19 mmol, 0.05 eq.), yoduro de cobre(I) (0.073g, 0.386 mmol, 0.1 eq.) y
5 etiniltrimetilsilano (0.45 ml, 4.63 mmol, 1.2 eq.) se agregaron secuencialmente y la mezcla se agitó por 12 h a TA. La mezcla se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación y el residuo crudo se purificó por cromatografía de columna (60-
10 120 gel de sílice, 10% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 67% de rendimiento (0.6 g).

b) 4-Etinil-2-nitroanilina

A una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario
15 10(a) (0.5 g, 2.15 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le agregó TBAF (0.5 g, 2.17 mmol, 1.2 eq.) y la mezcla se agitó por 0.5 h. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de sílice y se destiló para proporcionar el producto del título en 86% de rendimiento (0.3 g).

20 c) 4-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-nitroanilina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo Intermediario 10(b) (0.3 g, 1.85 mmol), sodio azida (0.24 g, 3.7 mmol, 1.0 eq.), yoduro de metilo (0.23 g, 1.85 mmol, 1.0 eq.), ascorbato de sodio (0.36 g, 1.85 mmol, 1.0 eq.) y cobre sulfato

pentahidrato (0.23 g, 0.92 mmol, 0.5 eq.) en DMSO, THF y agua (1:1:0.5, 5 ml) se agitó por 12 h a TA. La mezcla se apagó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (60-
 5 120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 25% de rendimiento (100 mg).

d) 5-(1-Etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario
 10 10(c) (0.1 g, 0.42 mmol) en ácido fórmico (2 ml), hierro (0.23 g, 4.2 mmol) se agregó y se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se
 15 secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 33% de rendimiento (30 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 213.1; Masa observada: 214.1 [M+H]⁺ (tr: 0.14 min).

Ejemplo Intermediario 11.

20 5-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

a) 4-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-2-nitroanilina

Una solución de 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.45 g, 5.55 mmol, 1.1 eq) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5

min. 4-Bromo-1-metil-1H-imidazol (0.81 g, 5 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.4 g, 0.5 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (1.59 g, 15 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente
5 usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y luego se calentó a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna
10 (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 60% de rendimiento (0.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 218.08; Masa observada: 219.2 [M+H]⁺ (tr: 0.09 min).

b) 5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

15 A una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 11(a) (0.3 g, 1.376 mmol) en ácido fórmico (5 ml), hierro (0.77 g, 13.76 mmol) se le agregó y la mezcla se calentó a 90°C por 12 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de
20 acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 26% de rendimiento (0.07 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 198.09; Masa observada: 199.2 [M+H]⁺ (tr: 0.10 min).

Ejemplo Intermediario 12.

5-((Trimetilsilil)etinil)-1H-benzo[d]imidazol

a) 5-yodo-1H-benzo[d]imidazol

A una solución 4-yodo-2-nitroanilina (1 g, 3.7 mmol) en
5 ácido fórmico (10 ml), hierro (2.1 g, 37 mmol) se le agregó y
se calentó a 90°C por 12 h. El ácido fórmico se separó por
destilación y el crudo se disolvió en acetato de etilo. La
capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó
sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación
10 para proporcionar el producto del título en 68% de
rendimiento (0.85 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 243.95;
Masa observada: 244.8 [M+H]⁺ (tr: 0.173 min).

b) 5-((Trimetilsilil)etinil)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario
15 12(a) (0.7 g, 2.56 mmol) en DMF-Et₃N (1:1; 10 ml) se
desgasificó al burbujear N₂ por 15 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.11 g,
0.14 mmol, 0.05 eq), yoduro de cobre(I) (0.054g, 0.25 mmol,
0.1 eq) y etiniltrimetilsilano (0.3 g, 3.15 mmol, 1.1 eq) se
agregaron secuencialmente y la mezcla se agitó por 12 h a TA.
20 La mezcla se apagó y se extrajo como en el Ejemplo
Intermediario 1. El solvente se separó por destilación y el
residuo crudo se recrystalizó de hexano para proporcionar el
producto del título en 57% de rendimiento (0.35 g). LC-MS
(ESI): Masa calculada: 214.09; Masa observada: 215.5 [M+H]⁺

(tr: 0.22 min).

Ejemplo Intermediario 13.

4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il) benzene-1, 2-diamina

A una solución del compuesto Ejemplo Intermediario 1 (1
 5 g, 4.58 mmol) en THF (10 ml) se agregaron una solución de
 cloruro de amonio (1.486 g, 27.5 mmol, 6 eq) en agua (5 ml) y
 zinc (1.78 g, 27.5 mmol, 6 eq). La mezcla de reacción se
 agitó a TA por 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con
 agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa
 10 orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre
 sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para
 proporcionar el residuo crudo que se purificó por
 cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 3% metanol en
 DCM) para proporcionar el producto del título en 58% de
 15 rendimiento (0.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 188.11;
 Masa observada: 189.0 [M+H]⁺ (tr: 0.113 min).

Ejemplo Intermediario 14.

1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazole-4-
 carboxilato de etilo

20 a) 1H-benzo[d]imidazol-5-amina

A una solución de 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol (5 g, 44.2
 mmol) en metanol (100 ml) se le agregó Pd/C y la mezcla de
 reacción se agitó a TA por 16 h y se filtró. El filtrado se
 diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100

ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó al lavar con éter de dietilo para proporcionar el producto del título en 85% de rendimiento (2.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 133.06; Masa observada: 134.2 [M+H]⁺ (tr: 0.175 min).

b) 5-Azido-1H-benzo[d]imidazol

A una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 14(a) (2 g, 15 mmol) en HCl concentrado (8 ml) a 0°C se le agregó solución acuosa de NaNO₂ (1.3 g, 18.7 mmol, 1.25 eq) gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C por 30 min. Luego NaN₃ (1.13 g, 18.7 mmol, 1.25 eq) se agregó a 0°C y la mezcla se agitó por 15 min. La mezcla se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1(a). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto en 75% de rendimiento (1.8 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 159.05; Masa observada: 160.0 [M+H]⁺ (tr: 0.136 min).

c) 1-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo Intermediario 14(b) (1.75 g, 10.99 mmol), propiolato de etilo (1.08 g, 10.99 mmol, 1.0 eq), ascorbato de sodio (0.22 g, 1.09 mmol, 0.1 eq) y cobre sulfato pentahidrato (30 mg, 0.1 mmol, 0.01 eq) en *t*-

butanol y agua (1:0.5, 20 ml) se agitó por 48 h a TA. Los volátiles se evaporaron y la mezcla de reacción se extrajo con metanol 10% en CH₂Cl₂ (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido color café ligero obtenido (1.6 g, 56.6% de rendimiento) se tomó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): Masa calculada: 257.09; Masa observada: 258.05 [M+H]⁺ (tr: 0.193 min).

10 **Ejemplo Intermediario 15.**

N-(6-cloro-4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) 1-Bromo-2-(difluorometoxi)-4-fluorobenceno

A una solución de 2-bromo-5-fluorofenol (3 g, 15.7 mmol) en DMF (5 ml) se le agregó carbonato de cesio (7.7 g, 23.56 mmol, 1.5 eq) y clorodifluoroacetato de sodio (6 g, 39.26 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 15 h. La mezcla de reacción se extrajo luego con agua y acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% acetato de etilo en hexano) en 58% de rendimiento (2.2 g).

b) 2,6-Dicloro-4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piridina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 15(a) (2.2 g, 9.13 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. La 2,6-Dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.75 g, 10.04 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.74 g, 0.9 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (2.9 g, 27.3 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y luego se calentó a 110°C por 4 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 43% de rendimiento (1.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 306.98; Masa observada: 307.85 [M+H]⁺ (tr: 2.0 min).

c) N-(6-cloro-4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 15(b) (0.5 g, 1.62 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. La sulfonamida de ciclopropano (0.19 g, 1.62 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por

otros 5 min. Acetato de paladio (18 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq) y xantphos (46 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.8 mmol, 3.0 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla de reacción se desgasificó además por 5 min y luego se
5 calentó a 100°C por 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celite y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo
10 que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) en 47% de rendimiento (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 392.02; Masa observada: 392.85 [M+H]⁺ (tr: 1.82 min).

Ejemplo Intermediario 16.

15 N-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida
Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5(a) (0.5 g, 1.92 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. La acetamida (0.11 g, 1.92 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min.
20 Acetato de paladio (43 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq) y xantphos (222 mg, 0.38 mmol, 0.2 eq) y Cs₂CO₃ (1.88 g, 5.76 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla de reacción se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se extrajo con

acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 64.5% de rendimiento (0.35 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 282.04; Masa observada: 283.0 [M+H]⁺ (tr: 1.60 min).

Ejemplo 1.

4-(2,4-Difluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-amina

a) 6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5(a) (0.8 g, 3.07 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.8 g, 3.69 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (0.027 g, 0.123 mmol, 0.04 eq) y BINAP (0.076 g, 0.123 mmol, 0.04 eq) y *tert*-butóxido de potasio (0.69 g, 6.15 mmol, 2.0 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 5 h. La mezcla se filtró a través de almohadilla de celite y se

extraído con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) en 29.5% de rendimiento (0.4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 441.2; Masa observada: 442.0 [M+H]⁺ (tr: 1.84 min).

b) 1-(6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

A una solución del compuesto del Ejemplo 1(a) (0.4 g, 0.907 mmol) en ácido fórmico (5 ml), hierro (0.5 g, 9.07 mmol) se le agregó y la mezcla se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 47% de rendimiento (0.18 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 421.2; Masa observada: 422.5 [M+H]⁺ (tr: 1.83 min).

c) 4-(2,4-Difluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(b) (0.07 g,

0.166 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. La 1-Metil-1H-pirazol-3-amina (0.024 g, 0.199 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd₂(dba)₃ (0.007 g, 0.0083 mmol, 0.05 eq) y xantphos (0.005g, 0.0083 mmol, 0.05 eq) y Cs₂CO₃ (0.162 g, 0.4988 mmol, 3.0 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo 1(a) y la mezcla se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla se filtró y se extrajo usando el procedimiento del Ejemplo 1(a). El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en 15% de rendimiento (12 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30-7.25 (d, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 482.18; Masa observada: 483.55 [M+H]⁺ (tr: 1.57 min).

Ejemplo 2.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 1(b) (42 mg, 0.1 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (0.11 g, 0.1 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de

paladio (2 mg, 0.008 mmol, 0.08 eq) y xantphos (5 mg, 0.008 mmol, 0.08 eq) y Cs_2CO_3 (100 mg, 0.3 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto del título en 20% de rendimiento (10 mg). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94–7.92 (m, 2H), 7.81–7.73 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.24–7.16 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.16–3.09 (m, 1H), 1.28–1.24 (m, 2H), 1.05–1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 506.1; Masa observada: 507.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.52 min).

Ejemplo 2 (imido).

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto (34 mg) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 (imido) iniciando desde el compuesto del título del Ejemplo 2. El compuesto deseado se cristalizó de etanol. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.83 (s, 1H), 8.81–8.78 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d,

1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.53-7.5 (d, 1H), 7.45-7.37 (dt, 1H),
 7.27-7.20 (dt, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 3.87 (s, 3H),
 2.9 (m, 1H), 0.81-0.8 (m, 2H), 0.6-0.58 (m, 2H); LC-MS (ESI):
 Masa calculada: 506.1; Masa observada: 506.8 [M+H]⁺ (tr: 1.54
 5 min).

Ejemplo 3.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
 1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)acetamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(b)
 10 usando el procedimiento del Ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-
*d*₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.32-8.22
 (m, 2H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.59 (d, 1H),
 7.61-7.49 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (s,
 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 444.15; Masa observada:
 15 445.3 [M+H]⁺ (tr: 1.43 min).

Ejemplo 4.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
 1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(b)
 20 usando el procedimiento del Ejemplo 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-
*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.21 (s,
 1H), 7.95 (s, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59-7.48
 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38
 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.12; Masa observada:

481.05 $[M+H]^+$ (tr: 1.39 min).

Ejemplo 5.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida

5 El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(b) usando el procedimiento del Ejemplo 2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.1 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.06
10 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (cuarteto, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 494.13; Masa observada: 494.8 $[M+H]^+$ (tr: 1.5 min).

Ejemplo 5 (imido).

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-
15 6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida

El compuesto (30 mg) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 (imido) iniciando desde el compuesto del título del Ejemplo 5. El compuesto deseado se
20 lavó con dietiléter y se secó. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83 (s, 1H), 8.8-8.7 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.52-7.49 (dd, 1H), 7.27-7.21 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11-3.04 (q, 2H), 1.14-1.07 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada:

494.13; Masa observada: 495.1 $[M+H]^+$ (tr: 1.42 min).

Ejemplo 6.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida

5 El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(b) usando el procedimiento del Ejemplo 2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.1 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.95 (m, 1H),
10 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 508.15; Masa observada: 509.05 $[M+H]^+$ (tr: 1.65 min).

Ejemplo 6 (imido).

Forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida

15

Una mezcla espesa del residuo crudo del compuesto del Ejemplo 6 (12 g) se agitó a 65°C con THF (166 ml) y se filtró en condición caliente. El material sólido se secó bajo vacío para proporcionar 3.5 g del compuesto del título. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.83-8.81 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.5-7.48 (d, 1H), 7.43-7.37 (dt, 1H), 7.25-7.21 (dt, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.65 (sep, 1H), 1.16-1.14 (d, 6H);
20 LC-MS (ESI): Masa calculada: 508.15 (base libre); Masa

observada: 508.8 $[M+H]^+$ (base libre) (tr: 1.51 min).

Ejemplo 7.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)piridazin-3-amina

5 El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 1(b) usando el procedimiento del Ejemplo 2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.5-7.44 (m, 1H), 7.36-10 7.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 480.16; Masa observada: 481.1 $[M+H]^+$ (tr: 1.39 min).

Ejemplo 8.

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

15 a) 2,6-Dicloro-4-(2-fluorofenil)piridina

Una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1.09 g, 4 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El ácido 2-fluorofenilborónico (0.67 g, 4.8 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por 20 otros 5 min. Pd(dppf)Cl_2 (0.33 g, 0.4 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (1.27 g, 12 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla luego se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el

Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 1% acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título en 100% de rendimiento (0.97 g).

b) 6-Cloro-4-(2-fluorofenil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 8(a) (0.97 g, 4 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.96 g, 4.4 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (36 mg, 0.16 mmol, 0.04 eq) y BINAP (99 mg, 0.16 mmol, 0.04 eq) y tert-butóxido de potasio (0.67 g, 6 mmol, 1.5 eq) se agregaron secuencialmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(a). El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) en 36% de rendimiento (0.6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 423.09; Masa observada: 424.05 [M+H]⁺ (tr: 2.04 min).

c) 1-(6-cloro-4-(2-fluorofenil)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

A una solución el compuesto del Ejemplo 8(b) (0.59 g, 1.4 mmol) en ácido fórmico (5 ml), hierro (0.78 g, 14 mmol) se le agregó y se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico

se separó por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 53% de rendimiento (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 403.1; Masa observada: 404.1 $[M+H]^+$ (tr: 1.66 min).

d) N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 8(c) (0.1 g, 0.25 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (30 mg, 0.25 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (5 mg, 0.02 mmol, 0.08 eq) y xantphos (12 mg, 0.02 mmol, 0.08 eq) y Cs_2CO_3 (0.24 g, 0.75 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en 8% de rendimiento (10 mg). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.30-1.26

(m, 2H), 1.06-1.04 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 488.14; Masa observada: 489.2 [M+H]⁺ (tr: 1.46 min).

Ejemplo 8 (imido).

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-
5 (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

El compuesto (45 mg) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 (imido) iniciando desde el compuesto del título del Ejemplo 8. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆):
10 δ 8.82 (s, 1H), 8.79-8.76 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 488.14; Masa observada: 489.4 [M+H]⁺
15 (tr: 1.49 min).

Ejemplo 9.

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)acetamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 8(c) usando el procedimiento del Ejemplo 8. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (m, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 426.16; Masa observada: 427.25 [M+H]⁺ (tr: 1.4 min).

Ejemplo 10.

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 8(c) usando el procedimiento del Ejemplo 8. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 462.13; Masa observada: 463.1 [M+H]⁺ (tr: 1.31 min).

Ejemplo 11.

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 8(c) usando el procedimiento del Ejemplo 8(d). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (cuarteto, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 476.14; Masa observada: 477.0 [M+H]⁺ (tr: 1.41 min).

Ejemplo 11 (imido).

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida

El compuesto (34 mg) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 (imido) iniciando desde el compuesto del título del Ejemplo 11. El compuesto deseado se lavó con éter de dietilo y se secó. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

5 δ 8.83 (s, 1H), 8.8-8.78 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89-7.88 (d, 1H), 7.68-7.65 (dt, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11-3.06 (q, 2H), 1.14-1.08 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 476.14; Masa observada: 477.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.41

10 min). Masa observada: 476.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.37 min).

Ejemplo 12.

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 8(c)

15 usando el procedimiento del Ejemplo 8. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 490.16; Masa

20 observada: 491.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.48 min).

Ejemplo 12 (imido).

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto del título (24 mg) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 (imido) iniciando desde el compuesto del título del Ejemplo 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.83-8.81 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67-7.63 (dt, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 1.16-1.14 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 490.16; Masa observada: 491.4 [M+H]⁺ (tr: 1.5 min).

10 **Ejemplo 13.**

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)piridazin-3-amina

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 8(c) usando el procedimiento del Ejemplo 8. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85-8.83 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 462.17; Masa observada: 463.2 [M+H]⁺ (tr: 0.95 min).

20 **Ejemplo 14.**

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) 2,6-Dicloro-4-(4-fluorofenil)piridina

Una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (2.18 g, 8

mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El ácido 4-fluorofenilborónico (1.34 g, 9.6 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (1.3 g, 1.6 mmol, 0.2 eq) y
5 carbonato de sodio acuoso (2.54 g, 24 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla luego se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por
10 destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 1% acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título en 77% de rendimiento (1.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 240.99; Masa observada: 242.0 [M+H]⁺ (tr: 1.95
15 min).

b) 6-Cloro-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 14(a) (0.97 g, 4 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5
20 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.96 g, 4.4 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (36 mg, 0.16 mmol, 0.04 eq) y BINAP (99 mg, 0.16 mmol, 0.04 eq) y tert-butóxido de potasio (0.67 g, 6 mmol, 1.5 eq) se agregaron secuencialmente después del

procedimiento del Ejemplo 1(a). El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) en 15% de rendimiento (0.25 g).

5 c) N1-(6-cloro-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 14(b) (0.25 g, 0.6 mmol) en THF (10 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.26 g, 4.8 mmol, 8 eq) en agua (2 ml) y
10 zinc (0.31 g, 4.8 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 100% de rendimiento (0.24 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 393.12;
15 Masa observada: 394.5 [M+H]⁺ (tr: 1.59 min).

d) 1-(6-cloro-4-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo 14(c) (0.24 g, 0.6 mmol) y ácido fórmico (5 ml) se calentó a 100°C por 16 h.
20 El ácido fórmico se separó por destilación y el producto crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 38% de rendimiento (90 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 403.1; Masa observada: 404.2 [M+H]⁺ (tr: 1.68

min).

e) N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 14(d) (40 mg, 0.1 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (12 mg, 0.1 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (2 mg, 0.008 mmol, 0.08 eq) y xantphos (5 mg, 0.008 mmol, 0.08 eq) y Cs₂CO₃ (0.1 g, 0.3 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en 20% de rendimiento (10 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.05-1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 488.14; Masa observada: 489.1 [M+H]⁺ (tr: 1.5 min).

Ejemplo 15.

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)acetamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 14(d)

usando el procedimiento del Ejemplo 14. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.75 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 7.43-7.4 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (m, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 426.16; Masa observada: 427.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.47 min).

Ejemplo 16.

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 14(d) usando el procedimiento del Ejemplo 14. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.2 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 462.13; Masa observada: 462.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.43 min).

Ejemplo 17.

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 14(d) usando el procedimiento del Ejemplo 14(e). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.0 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 5H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.34 (d, 6H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 490.16; Masa observada:

491.05 [M+H]⁺ (tr: 1.58 min).

Ejemplo 17 (imido).

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida

Al compuesto del Ejemplo 17 (37 mg) alcohol de isopropilo (1 ml) y *tert*-butóxido de sodio (7 mg) se agregaron y después de poner a reflujo durante la noche la mezcla se evaporó para dar 32 mg del compuesto del título. ¹H
 10 RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.9 (s, 1H), 8.87-8.84 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.85-7.8 (m, 3H), 7.49-7.46 (d, 1H), 7.35-7.29 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 1.15-1.31 (d, 6H): Masa calculada: 490.16; Masa observada: 491.45 [M+H]⁺ (tr: 1.52min).

15 Ejemplo 18.

N-(3-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

a) 2,6-Dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (15 g, 54.9 mmol) en DMF (150 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Diborano de bispinacolato (17.63 g, 82.4 mmol, 1.5 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min.

Pd(dppf)Cl₂ (2.24 g, 2.7 mmol, 0.05 eq) y acetato de potasio (8.07 g, 82.4 mmol, 1.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla luego se calentó a 90°C por 3 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 67% de rendimiento (10 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).

b) 2',6'-Dicloro-3-fluoro-2,4'-bipiridina

Una solución de 2-bromo-3-fluoropiridina (3 g, 17 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo 18(a) (9.3 g, 34 mmol, 2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (1.39 g, 1.7 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (4.5 g, 42 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla luego se calentó a 110°C por 4 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% acetato

de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 30% de rendimiento (1.2 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H).

c) 6'-cloro-3-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 18(b) (1.2 g, 5 mmol) en dioxano (12 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (1.29 g, 6 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (110 mg, 0.5 mmol, 0.1 eq) y BINAP (610 mg, 1 mmol, 0.2 eq) y carbonato de cesio (4.07 g, 12.4 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente después del procedimiento del Ejemplo 1(a). El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 70% acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título en 38% de rendimiento (0.8 g).

d) N1-(6'-cloro-3-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 18(c) (0.8 g, 1.9 mmol) en THF (15 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.8 g, 15.1 mmol, 8 eq) en agua (5 ml) y zinc (0.97 g, 15.1 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por

destilación para proporcionar el producto del título en 100% de rendimiento (0.8 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 394.11; Masa observada: 395.0 $[M+H]^+$ (tr: 1.34 min).

e) 1-(6'-cloro-3-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-5-(1-
5 metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo 18(d) (0.4 g, 1 mmol) y ácido fórmico (5 ml) se calentó a 110°C por 12 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por
10 destilación para proporcionar el producto del título en 100% de rendimiento (0.4 g). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 8.03-8.02 (m, 2H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

f) N-(3-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-
15 benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-
il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 18(e) (40 mg, 0.1 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (12 mg, 0.1 mmol, 1 eq) se
20 agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq) y xantphos (6 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq) y Cs_2CO_3 (80 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se

extraído como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% metanol en CHCl₃) para proporcionar el producto del título en 50% de rendimiento (15 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 4H), 7.71-7.6 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 489.14; Masa observada: 490.01 [M+H]⁺ (tr: 0.57 min).

Ejemplo 19.

N-(3-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 18(e) usando el procedimiento del Ejemplo 18. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.22 (m, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 427.16; Masa observada: 428.3 [M+H]⁺ (tr: 0.7 min).

Ejemplo 20.

N-(3-fluoro-6'-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

a) 6'-Cloro-3-fluoro-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

Una solución de 2',6'-dicloro-3-fluoro-2,4'-bipiridina (0.5 g, 2.1 mmol) en dioxano (12 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 7 (0.55 g, 2.5 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd₂(dba)₃ (0.19 g, 0.21 mmol, 0.1 eq) y xantphos (0.24 g, 0.42 mmol, 0.2 eq) y carbonato de cesio (1.68 g, 5.2 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente tras el procedimiento del Ejemplo 1(a). El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 70% acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título en 32% de rendimiento (0.28 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 425.08; Masa observada: 426.3 [M+H]⁺ (tr: 1.72 min).

b) N2-(6'-cloro-3-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-2,3-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 20(a) (0.28 g, 0.7 mmol) en THF (10 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.28 g, 5.6 mmol, 8 eq) en agua (5 ml) y zinc (0.33 g, 5.6 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 72%

de rendimiento (0.2 g).

c) 3-(6'-Cloro-3-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una solución del compuesto del Ejemplo 20(b) (0.2 g, 0.5 mmol) y ácido fórmico (5 ml) se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 75% de rendimiento (0.15 g).

d) N-(3-fluoro-6'-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 20(c) (40 mg, 0.1 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (14 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq) y xantphos (6 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (80 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% metanol en CHCl₃) para proporcionar el producto

del título en 8% de rendimiento (5 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.08-1.1 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 490.13; Masa observada: 491.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.16 min).

Ejemplo 21.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) 6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5(a) (0.2 g, 0.8 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El compuesto Ejemplo Intermediario 3 (0.23 g, 0.9 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (0.017 g, 0.08 mmol, 0.1 eq) y BINAP (0.1 g, 0.16 mmol, 0.2 eq) y carbonato de cesio (0.65 g, 2 mmol, 2.0 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El

solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% metanol en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto del título en 55% de rendimiento
 5 (0.1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 498.14; Masa observada: 499.7 [M+H]⁺ (tr: 1.41 min).

b) N1-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 21(a) (0.1 g,
 10 0.2 mmol) en THF (10 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (85 mg, 1.6 mmol, 8 eq) en agua (2 ml) y zinc (0.1 g, 1.6 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 12 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por
 15 destilación para proporcionar el producto del título en 100% de rendimiento (93 mg).

c) 2-(4-(1-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina

20 Una solución del compuesto del Ejemplo 21(b) (93 mg, 0.2 mmol) y ácido fórmico (5 ml) se calentó a 100°C por 12 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar producto del título deseado en

83% de rendimiento (80 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 478.15; Masa observada: 479.45 $[M+H]^+$ (tr: 1.36 min).

d) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 21(c) (80 mg, 0.2 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (29 mg, 0.24 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min.

10 $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq) y xantphos (23 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq) y Cs_2CO_3 (162 mg, 0.5 mmol, 2.5 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se

15 separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% metanol en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto del título deseado en 35% de rendimiento (20 mg). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.7 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.56

20 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.08 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 563.19; Masa observada: 564.25 $[M+H]^+$ (tr: 0.59 min).

Ejemplo 22.

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) 4-Cloro-6-(2-fluorofenil)pirimidin-2-amina

5 Una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (5 g, 30.6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El ácido 2-fluorofenilborónico (4.27 g, 30.6 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (1.25 g, 1.53 mmol, 0.05 eq) y
10 carbonato de sodio acuoso (8.12 g, 76.6 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y luego se calentó a 90°C por 3 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para
15 proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 15% de rendimiento (1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 223.03; Masa observada: 224.0 [M+H]⁺ (tr: 1.53 min).

20 b) N-(4-cloro-6-(2-fluorofenil)pirimidin-2-il)ciclopropansulfonamida

A una solución enfriada en hielo del compuesto del Ejemplo 22(a) (1 g, 4.48 mmol) en DMF (50 ml) se le agregó NaH (0.16 g, 6.72 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó por 10

min y cloruro de ciclopropilsulfonilo (0.76 g, 5.38 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se agitó a TA por 24 h. La mezcla se apagó luego con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 5% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 34% de rendimiento (0.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 327.02; Masa observada: 327.8 [M+H]⁺ (tr: 1.61 min).

c) N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropansulfonamida

A una solución enfriada en hielo del compuesto del Ejemplo 22(b) (0.2 g, 0.61 mmol) en DMF (50 ml) en un tubo sellado se le agregó NaH (22 mg, 0.9 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó por 10 min y el compuesto del Ejemplo Intermediario 6 (0.12 g, 0.61 mmol, 1 eq) se agregó. La mezcla se agitó a TA por 24 h y luego se apagó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar una mezcla de producto crudo de la cual el compuesto del título se aisló

por TLC preparativa en 0.01% de rendimiento (3 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 489.14; Masa observada: 490.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.43 min).

Ejemplo 23.

N-(6-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del título del Ejemplo Intermediario 5 (50 mg, 0.144 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 4 (26 mg, 0.144 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (1.3 mg, 0.0072 mmol, 0.05 eq), glicina de N,N-dimetilo (1.4 mg, 0.0144 mmol, 0.1 eq) y Cs_2CO_3 (141 mg, 0.434 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla de reacción se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El solvente se separó por destilación para proporcionar una mezcla de producto crudo de la cual el compuesto del título se aisló por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en 14% de rendimiento (10 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.2 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.66

(d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.12; Masa observada: 493.4
5 [M+H]⁺ (tr: 1.71 min).

Ejemplo 24.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

10 a) 6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-nitropiridin-2-il)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5(a) (0.5 g, 1.92 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo
15 Intermediario 7 (0.42 g, 1.92 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd₂(dba)₃ (0.087 g, 0.09 mmol, 0.05 eq) y xantphos (0.11 g, 0.192 mmol, 0.1 eq) y carbonato de cesio (1.56 g, 4.8 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente tras el procedimiento del Ejemplo 1(a) y la
20 mezcla luego se calentó a 110°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 20% acetato de etilo en hexano) para

proporcionar el producto del título en 46% de rendimiento (0.4 g).

b) N2-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-2,3-diamina

5 A una solución del compuesto del Ejemplo 24(a) (0.39 g, 0.88 mmol) en THF (10 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.37 g, 7 mmol, 8 eq) en agua (2 ml) y zinc (0.46 g, 7 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como
10 en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 88% de rendimiento (0.32 g).

c) 3-(6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

15 Una solución del compuesto del Ejemplo 24(b) (0.32 g, 0.77 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 70%
20 de rendimiento (0.23 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 422.09; Masa observada: 423.2 [M+H]⁺ (tr: 1.74 min).

d) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 24(c) (150 mg, 0.35 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (55 mg, 0.46 mmol, 1.3 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min.

5 Pd(OAc)₂ (4 mg, 0.017 mmol, 0.05 eq) y xantphos (20 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (288 mg, 0.88 mmol, 2.5 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se

10 separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 3% metanol en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto del título en 27% de rendimiento (48 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.07 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.49-

15 8.45 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 4H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 507.13; Masa observada: 508.1 [M+H]⁺ (tr: 1.54 min).

20 **Ejemplo 25.**

N-(3,5-difluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

a) 2',6'-Dicloro-3,5-difluoro-2,4'-bipiridina

Una solución de 2-bromo-3,5-difluoropiridina (1.6 g, 5.84 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo 18(a) (1.36 g, 7 mmol, 2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.47 g, 0.58 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (1.85 g, 17.5 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla luego se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 5% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 72% de rendimiento (1.1 g).

b) 6'-Cloro-3,5-difluoro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 25(a) (0.4 g, 1.5 mmol) en dioxano (12 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.4 g, 1.84 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (17 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq) y BINAP (47 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq) y *tert*-butóxido de potasio (0.26 g, 2.29 mmol, 1.5 eq) se agregaron secuencialmente tras el procedimiento del Ejemplo 1(a) y la mezcla luego se calentó a

110°C por 72 h. El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 18% de rendimiento (0.12 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 442.08; Masa observada: 443.05 [M+H]⁺ (tr: 1.98 min).

c) N1-(6'-cloro-3,5-difluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 25(b) (0.12 g, 0.27 mmol) en THF (15 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.15 g, 2.7 mmol, 8 eq) en agua (2 ml) y zinc (0.18 g, 2.7 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 90% de rendimiento (0.1 g).

d) 1-(6'-Cloro-3,5-difluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo 25(c) (0.1 g, 0.242 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el producto crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 78% de rendimiento (80 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 422.09; Masa observada: 422.8 [M+H]⁺ (tr: 1.69

min).

e) N-(3,5-difluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

5 Una solución del compuesto del Ejemplo 25(d) (80 mg, 0.19 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (28 mg, 0.23 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(OAc)₂ (4.2 mg, 0.019 mmol, 0.1 eq) y xantphos (22 mg, 0.04 mmol, 0.2 eq) y Cs₂CO₃ (185 mg, 0.57 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto del título en 5% de rendimiento (5 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 7.96 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 507.13; Masa observada: 508.1 [M+H]⁺ (tr: 1.27 min).

Ejemplo 26.

N-(3,5-difluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 25(d) usando el procedimiento del Ejemplo 28. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 445.15; Masa observada: 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.08 min).

Ejemplo 27.

N-(6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)acetamida

a) 2,6-Dicloro-4-(1H-pirrol-1-il)piridina

Una solución 2,6-dicloropiridin-4-amina (2 g, 12.3 mmol) y 2,5-dimetoxifurano (1.94 g, 14.7 mmol, 1.2 eq) en ácido acético (10 ml) se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 80% de rendimiento (2.1 g).

b) 6-Cloro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)-4-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-amina

A una solución enfriada en hielo del compuesto del Ejemplo 27(a) (1 g, 4.58 mmol) en DMSO (20 ml) se le agregó NaH (0.13 g, 5.5 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó por 10 min

y el compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (1.1 g, 5.5 mmol, 1.2 eq) se agregó. La mezcla se agitó a TA por 16 h y luego se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 25% de rendimiento (0.45 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 394.09; Masa observada: 394.8 [M+H]⁺ (tr: 1.87 min).

c) N1-(6-cloro-4-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 27(b) (0.43 g, 1.1 mmol) en THF (30 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.58 g, 10.9 mmol, 10 eq) en agua (5 ml) y zinc (0.71 g, 10.9 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a TA por 6 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto en 90% de rendimiento (0.36 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 364.12; Masa observada: 365.0 [M+H]⁺ (tr: 1.47 min).

d) 1-(6-Cloro-4-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo 27(c) (0.35 g, 0.96 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por
 5 destilación para proporcionar el producto del título en 97% de rendimiento (350 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 374.10; Masa observada: 375.1 [M+H]⁺ (tr: 1.59 min).

e) N-(6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(1H-pirrol-1-il)piridin-2-
 10 il)acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 27(d) (100 mg, 0.27 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Acetamida (19 mg, 0.32 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(OAc)₂ (3 mg,
 15 0.013 mmol, 0.05 eq) y xantphos (15 mg, 0.026 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (261 mg, 0.8 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación
 20 para proporcionar el residuo crudo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en 75% de rendimiento (80 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.79 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 6.41-6.40 (m, 2H), 3.88

(s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 397.17; Masa observada: 398.1 [M+H]⁺ (tr: 1.24 min).

Ejemplo 28.

N-(4-(2-clorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-
5 benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) 2,6-Dicloro-4-(2-clorofenil)piridina

Una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3.65 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El ácido 2-clorofenilborónico (0.68
10 g, 4.38 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g, 0.37 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (1.16 g, 10.9 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y la mezcla se calentó a 90°C por 2 h. La
15 mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 5% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto
20 del título en 74% de rendimiento (0.7 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26 (m, 1H).

b) 6-Cloro-4-(2-clorofenil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 28(a) (0.7 g, 2.7 mmol) en tolueno (10 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.6 g, 2.7 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (24 mg, 0.11 mmol, 0.04 eq) y BINAP (67 mg, 0.11 mmol, 0.04 eq) y *tert*-butóxido de potasio (0.3 g, 2.7 mmol, 1 eq) se agregaron secuencialmente tras el procedimiento del Ejemplo 1(a) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 71% de rendimiento (0.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 439.06; Masa observada: 439.95 [M+H]⁺ (tr: 2.02 min).

c) 1-(6-Cloro-4-(2-clorofenil)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo 28(b) (0.5 g, 1.13 mmol) en ácido fórmico (10 ml), hierro (0.63 g, 11.4 mmol) se agregó y se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 63% de rendimiento (0.3 g). LC-MS (ESI): Masa

calculada: 419.07; Masa observada: 421.8 $[M+H]^+$ (tr: 1.84 min).

d) N-(4-(2-clorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

5 Una solución del compuesto del Ejemplo 28(c) (200 mg, 0.47 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. Ciclopropansulfonamida (63 mg, 0.52 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0.023 mmol, 0.05 eq) y xantphos (15 mg, 0.023
10 mmol, 0.05 eq) y Cs_2CO_3 (450 mg, 1.41 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que
15 se purificó por cromatografía de columna (2% metanol en $CHCl_3$) para proporcionar el producto del título en 15% de rendimiento (30 mg). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.17 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H),
20 6.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.12-1.11 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 504.11; Masa observada: 504.7 $[M+H]^+$ (tr: 1.59 min).

Ejemplo 29.

N-(3-cloro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

5 a) 2',3,6'-Tricloro-2,4'-bipiridina

Una solución de ácido (2,6-dicloropiridin-4-il)borónico (0.76 g, 4 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. 2-Bromo-3-cloropiridina (0.7 g, 3.63 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por
 10 otros 5 min. Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g, 0.36 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (1.15 g, 10.9 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y luego se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo
 15 Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 10% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 74% de rendimiento (0.7 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.63
 20 (dd, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H).

b) 3,6'-Dicloro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 29(a) (0.69 g, 3.17 mmol) en tolueno (10 ml) se desgasificó al burbujear N₂

por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.69 g, 3.17 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (25 mg, 0.115 mmol, 0.04 eq) y BINAP (71 mg, 0.115 mmol, 0.04 eq) y *tert*-butóxido de potasio (0.38 g, 3.46 mmol, 1.2 eq) se agregaron secuencialmente tras el procedimiento del Ejemplo 1(a) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 43% de rendimiento (0.3 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10.25 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

15 c) 1-(3,6'-Dicloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo 29(b) (0.3 g, 0.68 mmol) en ácido fórmico (10 ml), hierro (0.38 g, 6.8 mmol) se agregó y se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 64% de rendimiento (0.18 g). LC-MS (ESI): Masa

calculada: 420.07; Masa observada: 421.2 $[M+H]^+$ (tr: 1.56 min).

d) N-(3-cloro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-

5 il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 29(c) (100 mg, 0.24 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. Ciclopropansulfonamida (34 mg, 0.28 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min.

10 $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0.011 mmol, 0.05 eq) y xantphos (6 mg, 0.011 mmol, 0.05 eq) y Cs_2CO_3 (230 mg, 0.71 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a $110^\circ C$ por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se

15 separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (2% metanol en $CHCl_3$) para proporcionar el producto del título en 15% de rendimiento (17 mg). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.22 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.16

20 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 505.11; Masa observada: 506.00 $[M+H]^+$ (tr: 1.52 min).

Ejemplo 30.

N-(5-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

5 a) 2',6'-Dicloro-5-fluoro-2,4'-bipiridina

Una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (2 g, 11 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo 18(a) (3.11 g, 11 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min.

10 Pd(PPh₃)₄ (1.31 g, 0.011 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (9.28 g, 28.5 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y luego se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó luego y se extrajo como en el Ejemplo

15 Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 5% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 39% de rendimiento (1 g).

20 b) 6'-Cloro-5-fluoro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 30(a) (0.2 g, 0.82 mmol) en tolueno (12 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.2 g,

0.9 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (14.7 mg, .065 mmol, 0.08 eq) y BINAP (40 mg, 0.065 mmol, 0.08 eq) y *tert*-butóxido de potasio (0.23 g, 2.06 mmol, 2.5 eq) se agregaron
5 secuencialmente tras el procedimiento del Ejemplo 1(a) y luego se calentó a 110°C por 16 h. El residuo crudo del producto se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 29% de rendimiento (0.1 g).

10 c) N1-(6'-cloro-5-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 30(b) (0.28 g, 0.66 mmol) en THF (10 ml) se agregaron una solución de cloruro de amonio (0.29 g, 5.28 mmol, 8 eq) en agua (2 ml) y
15 zinc (0.34 g, 5.28 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 1 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 96% de rendimiento (0.25 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 394.11;
20 Masa observada: 395.1 [M+H]⁺ (tr: 1.42 min).

d) 1-(6'-Cloro-5-fluoro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

Una solución del compuesto del Ejemplo 30(c) (0.25 g, 0.63 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se calentó a 100°C por 4

h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 55% de rendimiento (150 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 404.1; Masa observada: 404.8 $[M+H]^+$ (tr: 1.7 min).

e) N-(5-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 30(d) (50 mg, 0.123 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. Ciclopropansulfonamida (15 mg, 0.123 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.009 mmol, 0.08 eq) y xantphos (5.7 mg, 0.008 mmol, 0.08 eq) y Cs_2CO_3 (120 mg, 0.37 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto del título en 25% de rendimiento (15 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.16 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.0 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 2H),

1.03-1.0 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 489.14; Masa observada: 490.4 $[M+H]^+$ (tr: 1.23 min).

Ejemplo 31.

N-(5-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida

El compuesto se preparó del compuesto del Ejemplo 30(d).
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.78 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.23 (m, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 427.16; Masa observada: 428.3 $[M+H]^+$ (tr: 1.91 min).

Ejemplo 32.

N-(6-(5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) N-(4-(1H-imidazol-1-il)-2-nitrofenil)-6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5(a) (0.6 g, 2.94 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 9 (0.76 g, 2.94 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (32 mg, 0.147 mmol, 0.05 eq) y BINAP (182 mg, 0.294 mmol, 0.1 eq) y *tert*-butóxido de potasio (0.9 g, 7.35 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además

por 5 min y luego se calentó a 100°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna
5 (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título en 12% de rendimiento (150 mg).

b) N1-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-4-(1H-imidazol-1-il)bencen-1,2-diamina

10 A una solución del compuesto del Ejemplo 32(a) (0.15 g, 0.35 mmol) en THF (10 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.15 g, 2.81 mmol, 8 eq) en agua (2 ml) y zinc (0.18 g, 2.81 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 1 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo
15 como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 72% de rendimiento (0.1 g).

c) 1-(6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol

20 Una solución del compuesto del Ejemplo 32(b) (0.1 g, 0.25 mmol) y ácido fórmico (2 ml) se calentó a 90°C por 4 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 50%

de rendimiento (50 mg).

d) N-(6-(5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 32(c) (50 mg, 0.122 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Ciclopropansulfonamida (15 mg, 0.122 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.009 mmol, 0.08 eq) y xantphos (5.7 mg, 0.008 mmol, 0.08 eq) y Cs₂CO₃ (120 mg, 0.37 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto del título en 33% de rendimiento (20 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 492.12; Masa observada: 493.1 [M+H]⁺ (tr: 0.30 min).

Ejemplo 33.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

5 a) 6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)piridin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5(a) (0.49 g, 1.89 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo 10 Intermediario 8 (0.6 g, 1.89 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (34 mg, 0.15 mmol, 0.08 eq) y BINAP (94 mg, 0.15 mmol, 0.08 eq) y *tert*-butóxido de potasio (0.53 g, 4.73 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además 15 por 5 min y luego se calentó a 100°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 50% acetato de etilo en hexano) para 20 proporcionar el producto del título en 20% de rendimiento (200 mg).

b) N1-(6-cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 33(a) (0.2 g,

0.37 mmol) en THF (10 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.16 g, 2.96 mmol, 8 eq) en agua (2 ml) y zinc (0.19 g, 2.96 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 1 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 79% de rendimiento (0.15 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 510.17; Masa observada: 511.1 [M+H]⁺ (tr: 0.66 min).

c) 4-(2-(4-(1-(6-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

Una solución del compuesto del Ejemplo 33(b) (0.15 g, 0.29 mmol) y ácido fórmico (2 ml) se calentó a 90°C por 12 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se extrajo como en el Ejemplo 8(c). El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 50% de rendimiento (75 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 520.16; Masa observada: 521.2 [M+H]⁺ (tr: 1.03 min).

d) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 33(c) (75 mg, 0.144 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Ciclopropansulfonamida (17 mg, 0.144 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min.

Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.011 mmol, 0.08 eq) y xantphos (8.3 mg,
 0.0144 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (117 mg, 0.36 mmol, 2.5 eq) se
 agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego
 se calentó a 100°C por 12 h. La mezcla se filtró a través de
 5 celite y se extrajo como en el Ejemplo 1. El solvente se
 separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que
 se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto
 del título en 29% de rendimiento (25 mg). ¹H RMN (400 MHz,
 DMSO-*d*₆): δ 11.16 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.29
 10 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H),
 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.09
 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.18-3.13 (m,
 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 4H), 1.15-1.07 (m, 2H),
 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 605.2; Masa
 15 observada: 605.8 [M+H]⁺ (tr: 0.44 min).

Ejemplo 34.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-
 pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-
 il)ciclopropansulfonamida

20 a) 3-(4-(1-(6-(Ciclopropansulfonamido)-4-(2,4-
 difluorofenil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-
 pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-Butilo

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5
 (113 mg, 0.347 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al

burbujear N_2 por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 2 (120 mg, 0.347 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (3.3 mg, 0.0174 mmol, 0.05 eq), glicina de N,N-dimetilo (1.7 mg, 0.0174 mmol, 0.05 eq) y Cs_2CO_3 (282 mg, 0.87 mmol, 2.5 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El solvente se separó por destilación para proporcionar la mezcla del producto crudo que se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto del título en 10% de rendimiento (20 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 661.23; Masa observada: 662.6 $[M+H]^+$ (tr: 1.71 min).

b) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 34(a) (15 mg, 0.028 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0°C se le agregó HCl en dioxano y se agitó a TA por 1 h. El solvente se separó por destilación y el residuo se lavó varias veces con éter de dietilo para dar el producto del título en 78% de rendimiento (10 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.23 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.79 (s, 1H),

7.71-7.69 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 3.62-3.37 (m, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 561.18; Masa observada: 562.6 [M+H]⁺ (TR: 0.40 min).

Ejemplo 35.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5 (48 mg, 0.14 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 10 (30 mg, 0.14 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (2 mg, 0.014 mmol, 0.1 eq), glicina de N,N-dimetilo (1 mg, 0.014 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (130 mg, 0.42 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El solvente se separó por destilación para proporcionar la mezcla del producto crudo que se purificó por TLC preparativa para proporcionar el producto del título en 33% de rendimiento (24 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H),

7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.44 (cuarteto, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 1.51 (t, 3H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 521.14; Masa observada: 522.1 [M+H]⁺ (tr: 1.52 min).

5 **Ejemplo 36.**

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

a) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-etinil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5 (0.17 g, 0.51 mmol, 1.1 eq) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 12 (100 mg, 0.46 mmol) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (8 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq), glicina de N,N-dimetilo (4 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (450 mg, 1.4 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con 3% metanol/cloroformo para proporcionar mezcla de producto crudo que se recrystalizó del éter de dietilo para proporcionar la mezcla de producto en 40% de rendimiento (80 mg) que se tomó directamente para la siguiente etapa. LC-MS (ESI): Masa calculada: 450.1; Masa observada: 451.3 [M+H]⁺ (tr: 1.65 min).

b) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una mezcla de Ejemplo 36(a) (0.1 g, 0.22 mmol), sodio azida (28 mg, 0.44 mmol, 2.0 eq), yoduro de metilo (31 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq), ascorbato de sodio (43 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq) y cobre sulfato pentahidrato (5 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq) en DMSO y agua (1:0.5, 3 ml) se agitó por 12 h a TA. La mezcla se apagó con agua y el precipitado formado se filtró y se secó. La mezcla del producto crudo se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 2% metanol en CHCl₃) para dar el producto del título en 6.3% de rendimiento (7 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.34-3.13 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 507.13; Masa observada: 508.1 [M+H]⁺ (tr: 1.52 min).

Ejemplo 37.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5 (34 mg, 0.1 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificó al burbujear

N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 11 (20 mg, 0.1 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (2 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), glicina de N,N-dimetilo (0.52 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq) y Cs₂CO₃ (82 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El solvente se separó por destilación para proporcionar la mezcla del producto crudo que se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título en 10% de rendimiento (5 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 506.13; Masa observada: 507.35 [M+H]⁺ (tr: 0.18 min).

Ejemplo 38.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) pirimidin-2-il) acetamida

a) N-(4, 6-dicloropirimidin-2-il) acetamida

A una solución de 4, 6-dicloropirimidin-2-amina (5 g, 30.48 mmol) en tolueno (50 ml) se le agregó anhídrido acético (15 ml, 152.43 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C por 16 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se tomó en hexano

(50 ml) y diclorometano (6 ml) y se filtró para proporcionar el producto del título en 80% de rendimiento (5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 206.0; Masa observada: 208.0 $[M+H]^+$ (tr: 0.245 min).

5 b) N-(4-((2-amino-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) amino)-6-cloropirimidin-2-il) acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 13 (1.4 g, 7.44 mmol), el compuesto del Ejemplo 38(a) (1.53 g, 7.44 mmol,) y bicarbonato de sodio (1.56 g, 18.6 mmol, 2.5
10 eq) en etanol se calentó a 80°C por 16 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por
15 cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 3% metanol en DCM) para proporcionar el producto del título en 19.2% de rendimiento (0.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 357.11; Masa observada: 358.1 $[M+H]^+$ (tr: 0.123 min).

 c) N-(4-cloro-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-
20 benzo[d]imidazol-1-il) pirimidin-2-il) acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 38(b) (0.15 g, 0.42 mmol) y ácido fórmico (2 ml) se calentó a 80°C por 2 h. El ácido fórmico se separó por destilación y el crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se

lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 97% de rendimiento (0.15 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 367.07; Masa observada: 368.1 [M+H]⁺
 5 (tr: 0.318 min).

d) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) pirimidin-2-il) acetamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 38(c) (0.08 g, 0.217 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂
 10 por 5 min. El ácido 2,4-difluorofenilborónico (0.04 g, 0.261 mmol, 1.2 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(PPh₃)₄ (0.025 g, 0.021mmol, 0.1 eq) y carbonato de cesio acuoso (0.106 g, 0.326 mmol, 1.5 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y
 15 luego se calentó a 100°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se
 20 purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en 10.4% de rendimiento (10 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- *d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (s,

3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 445.15; Masa observada: 445.9 [M+H]⁺ (tr: 1.33 min).

Ejemplo 39.

1-(1-(6-(Ciclopropansulfonamido)-4-(2,4-
5 difluorofenil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-
1,2,3-triazole-4-carboxilato de etilo

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 5 (200 mg, 0.58 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 14 (149
10 mg, 0.58 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (11 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq), glicina de N,N-dimetilo (8 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (570 mg, 1.74 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 24 h. La mezcla se
15 filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El solvente se separó por destilación para proporcionar la mezcla del producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en 5% de rendimiento (18 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.11 (s, 1H), 9.59 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.51-7.34 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.38 (cuarteto, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 565.13; Masa observada:

566.2 [M+H]⁺ (tr: 1.63 min).

Ejemplo 40.

N-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-
1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-
5 il)ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 15
(300 mg, 0.75 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó al
burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo
Intermediario 6 (149 mg, 0.75 mmol, 1 eq) se agregó y la
10 mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (14 mg, 0.075
mmol, 0.1 eq), glicina de N,N-dimetilo (8 mg, 0.075 mmol, 0.1
eq) y Cs₂CO₃ (730 mg, 2.25 mmol, 3 eq) se agregaron y la
mezcla de reacción se desgasificó además por 5 min y luego se
calentó a 100°C por 2 días. La mezcla de reacción se filtró a
15 través de celite y se lavó con acetato de etilo. El solvente
se separó por destilación para proporcionar la mezcla del
producto crudo que se purificó por cromatografía de columna
(60-120 gel de sílice, 2% metanol en cloroformo) para
proporcionar el producto del título en 2% de rendimiento (8
20 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, 1H),
8.02 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (s,
1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 0.5 H), 6.79
(s, 0.5 H), 3.94 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.28-1.15 (m,
2H), 1.00-0.87 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 554.13;

Masa observada: 555.5 $[M+H]^+$ (tr: 1.66 min).

Ejemplo 41.

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-

5 il)ciclopropansulfonamida

a) 4-Cloro-6-(2,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina

Una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (5 g, 30 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El ácido 2,4-difluorofenilborónico
 10 (4.38 g, 27 mmol, 0.9 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. $Pd(dppf)Cl_2$ (1.38 g, 1.5 mmol, 0.05 eq) y carbonato de sodio acuoso (4.9 g, 46 mmol, 1.5 eq) se agregaron secuencialmente usando el procedimiento del Ejemplo Intermediario 1 y se calentó a 90°C por 6 h. La
 15 mezcla de reacción se apagó y se extrajo como en el Ejemplo Intermediario 1. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 70% acetato de etilo en hexano) para proporcionar el producto del título
 20 en 70% de rendimiento (4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 241.02; Masa observada: 242.05 $[M+H]^+$ (tr: 1.58 min).

b) 6-(2,4-Difluorofenil)-N4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)pirimidine-2,4-diamina

Una solución del compuesto del Ejemplo 41(a) (0.5 g, 2.1

mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 1 (0.5 g, 2.3 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd₂dba₃ (0.19 g, 0.2 mmol, 0.1 eq) y xantphos (0.24 g, 0.4 mmol, 0.2 eq) y carbonato de cesio (1.68 g, 5.2 mmol, 2.5 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de almohadilla de celite y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 70% acetato de etilo en hexano) en 22.5% de rendimiento (0.2 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 423.13; Masa observada: 423.9 [M+H]⁺ (tr: 0.26 min).

c) N4-(2-amino-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-(2,4-difluorofenil)pirimidine-2,4-diamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 41(b) (0.12 g, 0.3 mmol) en THF (15 ml) se le agregaron una solución de cloruro de amonio (0.12 g, 2.3 mmol, 8 eq) en agua (5 ml) y zinc (0.145 g, 2.3 mmol, 8 eq). La mezcla se agitó a TA por 2 h y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada

se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto crudo en 83% de rendimiento (0.1 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 393.15; Masa observada: 394.3 [M+H]⁺ (tr: 5 0.14 min).

d) 4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 41(c) (0.1 g, 0.2 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se calentó a 100°C por 16 h. El 10 ácido fórmico se separó por destilación y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto del título en 24% de rendimiento (20 mg).

15 e) N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropansulfonamida

A una solución enfriada en hielo del compuesto del Ejemplo 41(d) (50 mg, 0.1 mmol) en DMF (50 ml) se le agregó 20 NaH (4 mg, 0.2 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó por 10 min y cloruro de ciclopropilsulfonilo (26 mg, 0.2 mmol, 2 eq) se agregó y la mezcla se agitó a TA por 12 h. La mezcla se apagó luego con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y

se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación para proporcionar el producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título en 6% de rendimiento (3 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.36-8.27 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.20-7.01 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 507.13; Masa observada: 508.2 [M+H]⁺ (tr: 1.48 min).

Ejemplo 42.

1-(1-(6-Acetamido-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxilato de etilo

Una solución del compuesto del Ejemplo Intermediario 16 (150 mg, 0.53 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El compuesto del Ejemplo Intermediario 6 (137 mg, 0.53 mmol, 1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. CuI (10 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq), glicina de N,N-dimetilo (7 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) y Cs₂CO₃ (0.52 g, 1.59 mmol, 3 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 110°C por 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El solvente se separó por destilación para proporcionar la

mezcla del producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto del título en 4.5% de rendimiento (16 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 1H), 4.39 (cuarteto, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.36 (t, 3H); LC-MS (ESI): Masa calculada: 503.15; Masa observada: 504.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.63 min).

Ejemplo 43.

N-(6-(2,4-difluorofenil)-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il) ciclopropansulfonamida

a) 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitroanilina

Una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (6 g, 27.6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6.90 g, 33.1 mmol, 1.2 eq.) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.25 g, 27.6 mmol, 0.1 eq) y carbonato de sodio acuoso (8.79 g, 82.9 mmol, 3.0 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 90°C por 2 h. La mezcla se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida para

proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 40% acetato de etilo en hexano) para dar el producto del título en 75% de rendimiento (4.5 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 218.21; 5 Masa observada: 218.9 $[M+H]^+$ (tr: 0.390 min). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.05-7.03 (d, 1H), 3.84 (s, 3H).

b) 2, 6-dicloro-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-nitrofenil)piridin-4-amina

10 Una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3.66 mmol) en tolueno (15 ml) se desgasificó al burbujear N_2 por 5 min. El compuesto del Ejemplo 43(a) (0.958 g, 4.39 mmol, 1.2 eq.) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (0.032 g, 0.146 mmol, 0.04 eq) y BINAP 15 (0.091 g, 0.146 mmol, 0.04 eq.) y *tert*-butóxido de potasio (0.616 g, 5.49 mmol, 1.5 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 5 h. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica 20 combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 25% acetato de etilo en hexano) en 42.3% de rendimiento (550 mg).

LC-MS (ESI): Masa calculada: 363.04; Masa observada: 364.0
[M+H]⁺ (tr: 1.578 min).

c) 1-(2, 6-dicloropiridin-4-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

5 Una solución del compuesto del Ejemplo 43(b) (0.55 g, 1.51 mmol) en ácido fórmico (10 ml) y hierro (0.843 g, 15.1 mmol) se calentó a 100°C por 16 h. El ácido fórmico se separó por destilación bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se
10 lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en 77% de rendimiento (0.4 g). LC-MS (ESI): Masa calculada: 343.04; Masa observada: 344.05 [M+H]⁺ (tr: 1.169 min).

15 d) N-(6-cloro-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il) ciclopropansulfonamida

 Una solución del compuesto del Ejemplo 43(c) (0.54 g, 1.56 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. Sulfonamida de ciclopropano (0.189g, 1.56 mmol, 1
20 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Acetato de paladio (0.028 g, 0.125 mmol, 0.08 eq) y xantphos (0.072 g, 0.125 mmol, 0.08 eq) y Cs₂CO₃ (1.53 g, 4.7 mmol, 3.0 eq) se agregaron y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla se filtró a

través de celite y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida para proporcionar el residuo crudo que se purificó por cromatografía de columna (60-120 gel de sílice, 3% metanol en hexano) para dar el producto del título en 37% de rendimiento (250 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada: 428.08; Masa observada: 429.2 [M+H]⁺ (tr: 0.854 min).

10 e) N-(6-(2,4-difluorofenil)-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)
ciclopropansulfonamida

Una solución del compuesto del Ejemplo 43(d) (0.15 g, 0.350 mmol) en DME (4 ml) se desgasificó al burbujear N₂ por 5 min. El ácido 2,4-difluorofenilborónico (0.06 g, 0.385 mmol, 1.1 eq) se agregó y la mezcla se desgasificó por otros 5 min. Pd(PPh₃)₄ (0.039 g, 0.035mmol, 0.1 eq) y carbonato de cesio acuoso (0.341 g, 1.051 mmol, 3 eq) se agregaron secuencialmente y la mezcla se desgasificó además por 5 min y luego se calentó a 100°C por 16 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida para proporcionar el

residuo crudo que se purificó por TLC preparativa para dar el producto del título en 11.2% de rendimiento (20 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.0 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, 2H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 4H). LC-MS (ESI): Masa calculada: 506.13; Masa observada: 507.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tr: 1.583 min).

Abreviaturas:

10 TA - Temperatura ambiente

tr - Tiempo de retención

BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

DMF - *N,N*-dimetilformamida

THF - Tetrahidrofurano

15 TEA - Amina de trietilo

TLC - Cromatografía de capa delgada

DCM - Diclorometano

DME - Dimetoxietano

DMSO - Dimetilsulfóxido

20 EDC - Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida

HATU - 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanamino

HOBt - Hidroxibenzotriazol

DIPEA - *N,N*-diisopropiletilamina

TBAF - Fluoruro de tetra-*n*-butilammonio

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ - 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-
paladio(II)dicloruro

5 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ - Tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ - Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)

10

15

20

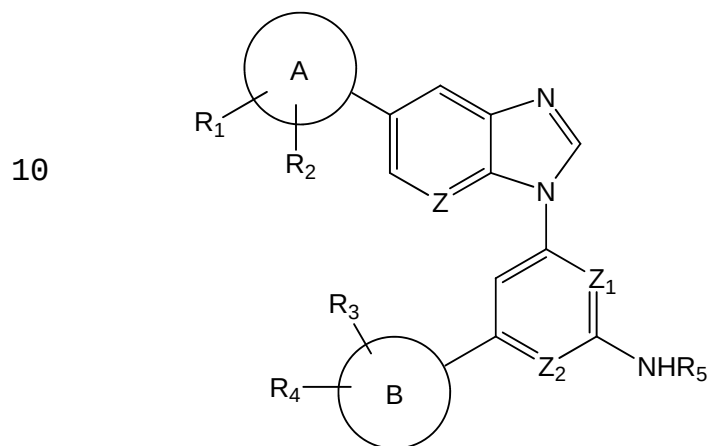
NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

15

caracterizado porque

Z₁ es N y Z₂ es CH, o

Z₁ es CH y Z₂ es N, o

Z₁ y Z₂ es N;

Z es CH o N;

20

A es un anillo de fenilo o anillo heterocíclico de 5-12 miembros;

R₁ es H, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ carbonilo, amino,

hidroxi, hidroxi alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇ alquilo C₁₋₇, -R₁₆-C(O)-R₁₇ o -E-R₆;

R₂ es H, halógeno o alquilo C₁₋₇;

B es un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-12
5 miembros;

R₃ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇ o halo alcoxi C₁₋₇;

R₄ es H, halógeno, alquilo C₁₋₇ u oxo;

R₅ es H, -C(O)R₇, -SO₂R₈ o un opcionalmente substituido
10 anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

R₆ es un anillo heterocíclico opcionalmente substituido de 5-6 miembros;

R₇ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇, carboxi alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ carbonil alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇ alquilo C₁₋₇, -NH-R₁₀ o -NH-X₁-R₁₁;

R₈ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇, -NR₁₃R₁₄, -NH-X₂-R₁₅, fenilo o un anillo heterocíclico opcionalmente substituido de 5-6 miembros;

R₁₀ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

R₁₁ es fenilo o un anillo heterocíclico opcionalmente substituido de 5-6 miembros;

R₁₂ es H o alquilo C₁₋₇;

R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, H, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇;

R_{15} es fenilo o un anillo heterocíclico opcionalmente substituido de 5-6 miembros;

R_{16} es un enlace o un alquilo C_{1-7} ;

R_{17} es alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilamino C_{1-7} , amino o
5 hidroxí;

E es un enlace o un alquilo C_{1-7} ;

X_1 y X_2 son, independientemente, un enlace o alquilo C_{1-7} ;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

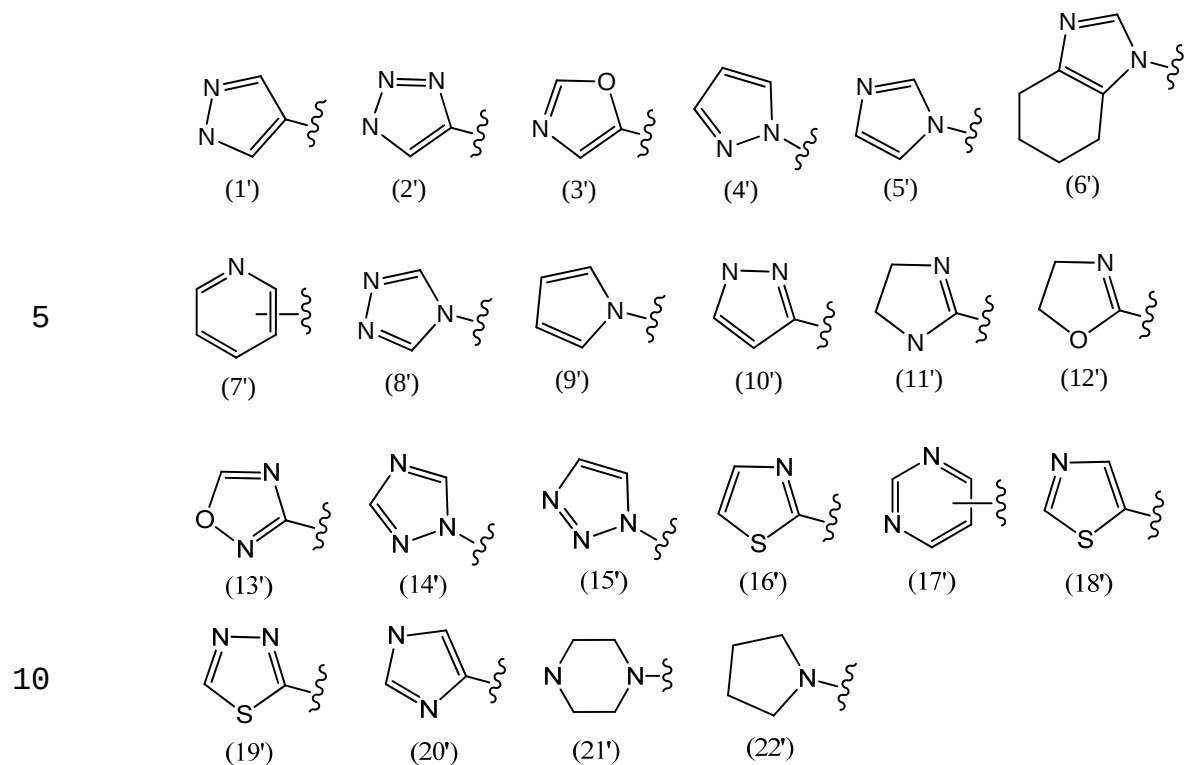
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado porque Z es CH.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o
2, caracterizado porque Z_1 es N y Z_2 es CH.

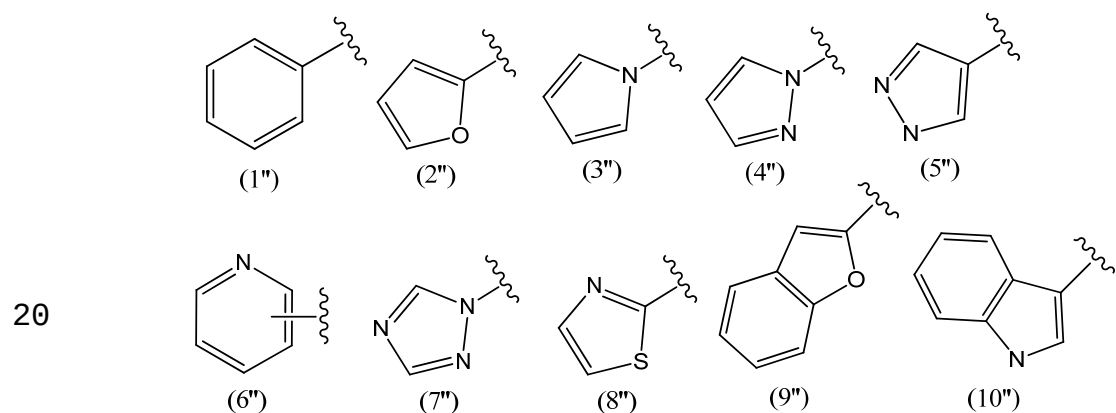
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o
2, caracterizado porque Z_1 es CH y Z_2 es N.

15 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o
2, caracterizado porque Z_1 y Z_2 es N.

6. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las
reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque el anillo A
es uno de cualesquiera de los siguientes grupos o tautómeros
20 de los mismos



7. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque el anillo B es uno de cualesquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos



8. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque

A es un anillo de la fórmula (1'), (2'), (3'), (4'),

(5'), (7'), (14'), (16') o (20');

R_1 es H, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , hidroxil alquilo C_{1-7} , alquilamino C_{1-7} alquilo C_{1-7} o $-E-R_6$;

R_2 es H;

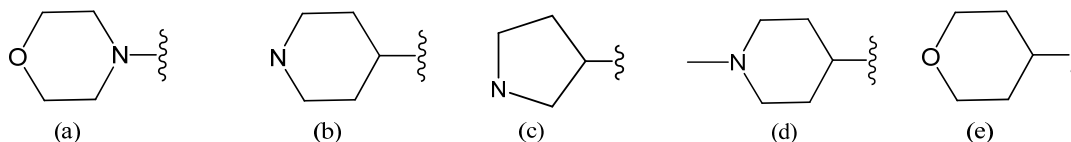
5 Z es CH;

B es un anillo de la fórmula (1''), (2''), (3''), (4'') o (6'');

E es un enlace o alquilo C_{1-7} ;

R_6 es cualquiera de los siguientes grupos

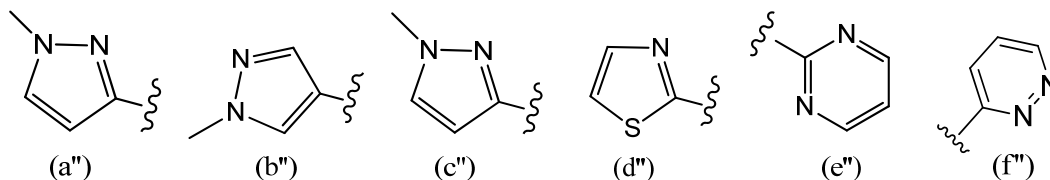
10



R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} ;

R_4 es H o halógeno;

15 R_5 es $-C(=O)R_7$ o $-SO_2R_8$ o uno de cualesquiera de los siguientes grupos



R_7 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} o $-NH-R_{10}$;

20

R_8 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxil alquilo C_{1-7} o $-NR_{13}R_{14}$; y

R_{10} es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} .

9. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizado porque B es un

anillo de la fórmula (1''), (3'') o (6'').

10. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizado porque A es un anillo de la fórmula (1'), (2'), (4'), (5') o (20'').

5 11. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, caracterizado porque R₅ es -SO₂R₈.

12. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizado porque Z es CH, Z₁ es N y Z₂ es CH, A es un anillo de la fórmula (1'), B es un anillo de la fórmula (1''), R₁ es alquilo C₁₋₇, R₂ es H, R₃ es halógeno, R₄ es H o halógeno, R₅ es -SO₂R₈ y R₈ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇.

13. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 12, caracterizado porque es

4-(2,4-Difluorofenil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-amina;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-

1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-

1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-
5 6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

Forma imido de N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-
10 1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-
15 (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;
20

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)etansulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

5 N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)metansulfonamida;

N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

Sal de sodio de forma imido de N-(4-(4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)propan-2-sulfonamida;

N-(3-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida;

N-(3-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(6-(5-(1H-pirazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-

(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(3,5-difluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida;

5 N-(3,5-difluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)acetamida;

N-(4-(2-clorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(3-cloro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida;

N-(5-fluoro-6'-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)ciclopropansulfonamida;

15 N-(6-(5-(1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

20 N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-

il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-

il)ciclopropansulfonamida;

5 N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-

il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) pirimidin-2-il) acetamida;

10 1-(1-(6-(Ciclopropansulfonamido)-4-(2,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxilato de etilo;

N-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-

15 il)ciclopropansulfonamida;

N-(4-(2,4-difluorofenil)-6-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirimidin-2-

il)ciclopropansulfonamida;

20 N-(6-(2,4-difluorofenil)-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)

ciclopropansulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de los mismos.

14. Una composición farmacéutica, caracterizada porque

comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 15. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección, donde se desea la inhibición de FGFR quinasa.

10 16. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.



(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/FI2014/000003

(22) International Filing Date:

3 April 2014 (03.04.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

382/KOL/2013 4 April 2013 (04.04.2013) IN

(71) Applicant: ORION CORPORATION [FI/FI]; Orionintie 1, FI-02200 Espoo (FI).

(72) Inventors: **RAJAGOPALAN, Srinivasan**; 33, 4th Main, BTM 1st Stage, Venkateshwara Layout, Bangalore 560 068 (IN). **APPUKUTTAN, Prasad**; Apartment S-2, plot 108-110, Navnit Sphatika, Meenakshi, Layout, Kalena Agrahara, Bannerghatta Road, Bangalore, 560076, INDIA (IN). **NARASINGAPURAM ARUMUGAM, Karthikeyan**; 58L, M.B.T Road, Narasingapuram, Seekarajapuram, Vellore, 632515, INDIA (IN). **UJJINAMATADA, Ravi Kotrabasaiah**; 295, 13th Main, 7th Sector, HSR Layout, Bangalore, 560102, INDIA (IN). **GEORGE, Shyla**; No. 38, SFS Enclave, 11th Cross, 8th A Main, Ananthanagar Layout, Huskur Gate, Electronics city, Bangalore-100, INDIA (IN). **LINNANEN, Tero**; Kalamestarintie 9 B 6, FI-04300 Tuusula (FI).

(74) Agent: **ORION CORPORATION**; Orionintie 1, FI-02200 Espoo (FI).

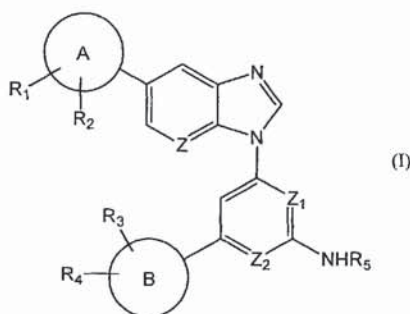
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: PROTEIN KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: A compound of formula (I), wherein R_1 to R_5 , A, B, Z, Z_1 and Z_2 are as defined in the claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed. The compounds of formula (I) possess utility as FGFR inhibitors and are useful in the treatment of a condition, where FGFR kinase inhibition is desired, such as cancer.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

ORION CORPORATION

ORION CORPORATION

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Finlandia

an organization existing under the laws of Finland

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **Orioninte 1, FI-02200 Espoo, Finlandia**

and in present execution of its business activities, domiciled at **Orioninte 1, FI-02200 Espoo, Finland**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)

4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

5) To register domain names before the competent entity.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.

7) Ratificar o no la agencia oficiosa.

7) To ratify or not the officious agency.

8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at

a los días de

on this 23rd day of March of 2015

pp Arja Weckman

Arja Weckman
Director, IPR

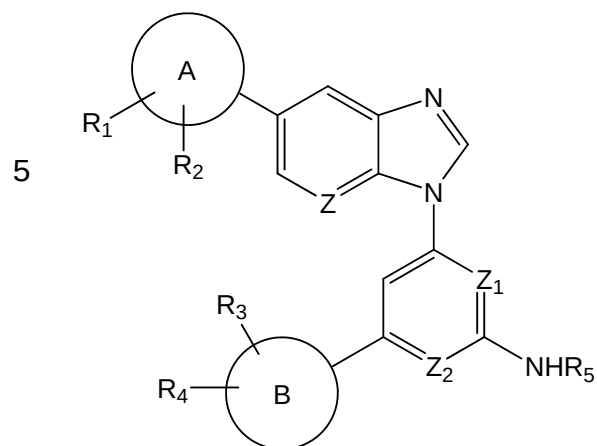
Firma / signature

Mikko Kempainen

Mikko Kempainen
Head of Legal Affairs

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen un compuesto de la fórmula (I)



(I)

10

15

en donde R₁ hasta R₅, A, B, Z, Z₁ y Z₂ son como se definió en las reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la fórmula (I) poseen utilidad como inhibidores FGFR y son útiles en el tratamiento de una afección, donde la inhibición de FGFR

quinasa se desea, tal como cáncer.

20