

PIRIMIDINIL-PIRAZOLES SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE CDK2

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense número 63/211,426, presentada el 16 de junio de 2021, y la solicitud de patente provisional estadounidense número 63/327,474, presentada el 5 de abril de 2022, cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia para todos los fines.

ANTECEDENTES

[0002] Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son proteínas quinasas de serina/treonina que tienen un papel central en la progresión del ciclo celular. Los niveles de CDK permanecen relativamente constantes a lo largo del ciclo celular, y es la activación selectiva de CDK específicas lo que permite el orden adecuado de los pasos en la progresión del ciclo celular. La activación de las CDK requiere heterodimerización con subunidades reguladoras conocidas como ciclinas. La desregulación del ciclo celular es una característica común del cáncer humano.

[0003] La quinasas dependiente de ciclina 2 (Cdk2) participa en una variedad de actividades biológicas. CDK2 es un regulador clave del ciclo celular, activo desde la última fase G₁ y durante toda la fase S. CDK2 participa en la respuesta al daño del ADN (DDR) a través de la vía de recombinación homóloga (HR). CDK2 también regula aspectos de las vías apoptóticas. La ciclina E1 (CCNE1), la ciclina E2 (CCNE2), la ciclina A1 (CCNA1) y la ciclina A2 (CCNA2), junto con p21Cip1/Waf1, p27Kip1 y p57Kip2 (los inhibidores de la quinasas dependiente de ciclina del complejo ciclina-CDK2) son los principales reguladores de la actividad de CDK2. En el cáncer, puede ocurrir una desregulación de la unión de CDK2 por la ciclina E1, E2, A1 o A2 o la actividad de las proteínas inhibidoras de la quinasas dependiente de ciclina. (Consulte S. Tadesse *et al.*, Drug Discovery Today, volumen 25, número 2, febrero de 2020)

[0004] La desregulación de CDK2 puede ocurrir a través de varios mecanismos. Se ha identificado amplificación o sobreexpresión de CCNE1 en cáncer de ovario y de mama (ver Scaltriti, M. *et al.*, Proc. Natl Acad. Sci. EE. UU. 108, 3761–3766 (2011) y Etemadmoghadam, D. *et al.* Proc. Natl Acad. Sci. EE. UU. 110, 19489–19494 (2013). Los malos resultados en cáncer gástrico, endometrial y otros se han asociado con la sobreexpresión o amplificación de CCNE1 (ver Ooi *et al.* Hum Pathol. (2017) 61:58-67, y Noske *et al.*, Oncotarget (2017) 8: 14794-14805).

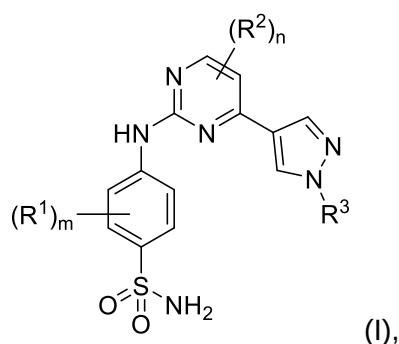
[0005] Si bien estos hallazgos indican que CDK2 es un objetivo potencial para los cánceres con actividad de CDK2 desregulada, hasta la fecha no se ha aprobado ningún agente dirigido a CDK2. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de CDK2.

COMPENDIO

[0006] El solicitante ha descubierto nuevos compuestos que son inhibidores eficaces de CDK2

(véanse los ejemplos sintéticos 1-46). En particular, se ha demostrado que los compuestos de la presente descripción inhiben de manera efectiva a CDK2. Los compuestos de la descripción (también denominados en la presente como los "compuestos divulgados") o sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben eficazmente la CDK2 (ver Ejemplo biológico 1) y se puede usar para tratar varios tipos de cáncer. Es importante destacar que los compuestos divulgados son inhibidores selectivos de CDK2, es decir, los compuestos divulgados tienen poca o ninguna actividad contra CDK1. Las ventajas asociadas con tal selectividad pueden incluir facilitar la dosificación eficaz y reducir las toxicidades en el objetivo mediadas por CDK1. Algunos de los compuestos descritos también tienen la ventaja de tener una alta estabilidad microsomal. Los compuestos de la descripción también pueden tener perfiles de toxicidad favorables relacionados con otros objetivos no quinasa.

[0007] En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, a continuación se proporciona la definición de cada variable.

[0008] En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (una "composición farmacéutica de la descripción").

[0009] La presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de la descripción. En una modalidad, el cáncer es cáncer uterino (incluyendo carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino), cáncer endometrial, cáncer de mama (incluyendo carcinoma invasivo de mama, TNBC (cáncer de mama triple negativo), ER (receptor de estrógeno) + HER2 (crecimiento epidérmico humano factor 2)- cáncer de mama y cáncer de mama HER2+), cáncer de ovario (por ejemplo, cistodenocarcinoma seroso de ovario), cáncer de estómago (incluido el adenocarcinoma de estómago), cáncer gástrico (incluido el tumor del estroma

gastrointestinal), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de piel, leucemia (incluyendo AML (leucemia mieloide aguda)), linfoma (incluyendo linfoma de células B), sarcoma, cáncer de esófago (incluyendo carcinoma de esófago), cáncer de vejiga (incluyendo carcinoma urotelial de vejiga), cáncer de pulmón (incluido el carcinoma escamoso de pulmón y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, por ejemplo, EGFRm (mutante del receptor del factor de crecimiento epidérmico) + cáncer de pulmón de células no pequeñas), colangiocarcinoma, carcinoma adrenocortical o mesotelioma.

[0010] En una modalidad, el cáncer a tratar tiene amplificación o sobreexpresión de CCNE1.

[0011] El método de tratamiento descrito en el presente comprende además administrar al sujeto una cantidad eficaz de palbociclib (por ejemplo, ibrance®), ribociclib, abemaciclib, tamoxifeno, letrozol, olaparib (por ejemplo, lynparza®), niraparib, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, megestrol acetato, acetato de medroxiprogesterona, capecitabina (por ejemplo, xeloda®), regorafenib (por ejemplo, stivarga®), afatinib (por ejemplo, gilotrif®), osimertinib (por ejemplo, tagrisso®), gefitinib (por ejemplo, iressa®), erlotinib (por ejemplo, tarceva ®), ramucirumab (por ejemplo, cyramza®), un inhibidor de EGFR, pralsetinib, ABT-263 (navitoclax), MK-1775 (adavosertib), BAY-1895344, berzosertib, ceralasertib, SRA-737, LY2603618 (rabusertib) o trastuzumab (por ejemplo, herceptin®), o combinaciones de estos. El inhibidor de EGFR puede seleccionarse entre afatinib, osimertinib, lapatinib, erlotinib, dacomitinib, poziotinib, neratinib, gefitinib JBJ-04-125-02, alflutinib (AST 2818), aumolertinib (antes almonertinib) (HS10296), BBT-176 , BI-4020, BPI-361175, BPI-D0316, CH7233163, gilitertinib, icotinib, JND-3229, lazertinib, nazartinib (EGF 816), avitinib, PCC-0208027, rezivertinib (BPI-7711), TQB3804, zorifertinib (AZ- 3759), o DZD9008; un anticuerpo EGFR tal como cetuximab, panitumumab, necitumumab, HLX07, JMT101; o un anticuerpo biespecífico de EGFR y MET (por ejemplo, amivantamab ((JNJ-61186372, JNJ-372)).

[0012] La presente descripción proporciona además un método para inhibir CDK2 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta o una composición farmacéutica de la descripción.

[0013] La presente descripción también proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la descripción, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

[0014] En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la descripción para usar en el tratamiento de cánceres.

[0015] En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene, o corre el riesgo de desarrollar, una enfermedad o trastorno asociado con CDK2, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en la que el sujeto tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o tiene un nivel de expresión de CCNE1 superior al nivel de expresión de control de CCNE1. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es cáncer.

[0016] También se proporciona en el presente documento un método para tratar a un paciente que tiene un nivel de expresión amplificado de CCNE1 y que padece, o corre el riesgo de desarrollar, un cáncer de tumor sólido, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[0017] El cáncer de tumor sólido contemplado puede ser al menos uno de: cáncer uterino (incluyendo carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino), cáncer endometrial, cáncer de mama (incluyendo carcinoma invasivo de mama, TNBC (cáncer de mama triple negativo), ER (receptor de estrógeno) + HER2 (crecimiento epidérmico humano factor 2)- cáncer de mama y cáncer de mama HER2+), cáncer de ovario (por ejemplo, cistodenocarcinoma seroso de ovario), cáncer de estómago (incluido el adenocarcinoma de estómago), cáncer gástrico (incluido el tumor del estroma gastrointestinal), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de piel, linfoma (incluyendo linfoma de células B), sarcoma, cáncer de esófago (incluyendo carcinoma de esófago), cáncer de vejiga (incluyendo carcinoma urotelial de vejiga), cáncer de pulmón (incluido el carcinoma escamoso de pulmón y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, por ejemplo, EGFRm (mutante del receptor del factor de crecimiento epidérmico) + cáncer de pulmón de células no pequeñas), colangiocarcinoma, carcinoma adrenocortical o mesotelioma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0018] El término "halo" tal como se usa aquí significa halógeno e incluye cloro, fluoro, bromo y yodo.

[0019] El término "alquilo" usado solo o como parte de un resto más grande, tal como "alcoxi" o "haloalquilo" y similares, significa un radical hidrocarburo monovalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo normalmente tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, alquilo (C₁-C₄). Como se usa en la presente, un grupo "alquilo (C₁-C₄)" significa un radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los

ejemplos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo y similares.

[0020] El término "alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de oxígeno, representado por -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi (C₁-C₄)" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

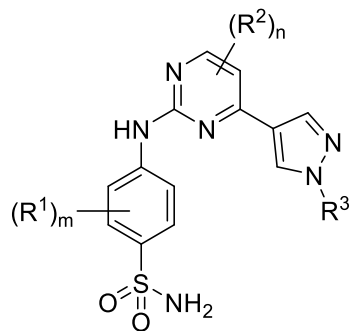
[0021] El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado monocíclico. A menos que se especifique lo contrario, el cicloalquilo tiene 3-6 átomos de carbono. Por ejemplo, un cicloalquilo C₃-C₆ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. A menos que se indique lo contrario, un "cicloalquilo" tiene de tres a seis átomos de carbono.

[0022] El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 2 heteroátomos en el anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado nitrógeno (por ejemplo, NO), oxígeno y azufre, incluidos sulfóxido y sulfona ("heterociclilo de 4-12 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los grupos heterociclilo ilustrativos incluyen azetidino, oxetano, tietano, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, piperazinilo, morfolinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, tetrahidropiridinilo y similares.

Compuestos de la presente descripción

[0023] En la presente se describen modalidades de compuestos que tienen una estructura general de la Fórmula (I). La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para su uso en el tratamiento del cáncer. Estos compuestos son inhibidores selectivos de CDK2.

[0024] En una primera modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (I):



(I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde

25 cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, donde cada uno de los alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ es opcionalmente sustituido con 1 a 3 halos;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, OH, CN, alquilo C₁-C₄ y

alcoxi C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ y el alcoxi C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halo;
 R³ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos, cada uno seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en halo, OH, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 3 a 6
 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con OH, donde el heterociclilo de
 3 a 6 miembros tiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, cada uno de ellos seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en O, S y NR^a y luego está opcionalmente sustituido en un
 carbono del anillo con OH; o

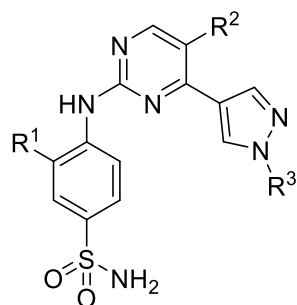
R³ es cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 3 a 6 miembros, donde el cicloalquilo C₃-C₆ está
 opcionalmente sustituido con OH o -CH₂OH, donde el heterociclilo de 3 a 6 miembros tiene de 1 a 4
 heteroátomos en el anillo cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y
 NR^a y luego está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con OH o -CH₂OH;

cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

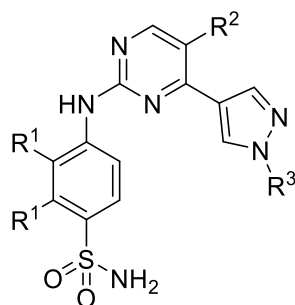
m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

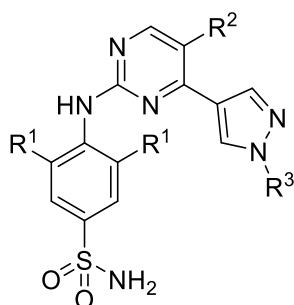
[0025] En algunas modalidades, el compuesto es de la Fórmula IIA, Fórmula IIB, Fórmula IIC o
 Fórmula IID.



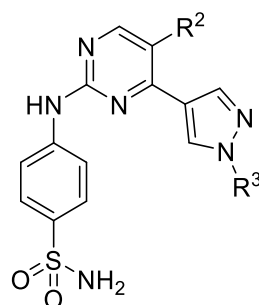
(IIA),



(IIB),



(IIC) o



(IID), o una sal farmacéuticamente aceptable de

este.

[0026] En algunas modalidades, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que
 consiste en halo, metilo y metoxi. Por ejemplo, R¹ es halo, por ejemplo, F, Cl, Br.

[0027] En determinadas modalidades, cada R² se selecciona independientemente del grupo que
 consiste en halo, CN, metilo y etilo, donde el metilo y el etilo están cada uno opcionalmente sustituidos

con 1 a 3 halo. Por ejemplo, R^2 es metilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo, por ejemplo, metilo, CF_3 , CF_2 . Por ejemplo, R^2 puede ser CN. En algunas modalidades, R^2 puede ser halo, por ejemplo, F, Cl, Br.

[0028] En otras modalidades, R^3 es alquilo C_1 - C_5 opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, OH, ciclopropilo y oxetanilo, donde el ciclopropilo y el oxetanilo están cada uno opcionalmente sustituidos con OH.

[0029] En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1 - C_5 sustituido con OH.

[0030] En determinadas modalidades, R^3 es ciclopropilo u oxetanilo, donde el ciclopropilo y el oxetanilo están cada uno opcionalmente sustituidos con OH o CH_2OH (en un anillo de carbono si R^3 es oxetanilo).

[0031] En determinadas modalidades, R^3 es tetrahidropirano.

[0032] En otras modalidades, cada R^1 es metilo, cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y CF_3 , y R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con OH.

[0033] En algunas modalidades, cada R^1 es halo, cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, metilo, etilo y CF_3 , y R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con OH, o R^3 es oxetanilo o ciclopropilo, donde cada uno de oxetanilo y ciclopropilo están opcionalmente sustituidos con CH_2OH (en un anillo de carbono si R^3 es oxetanilo).

[0034] En otras modalidades, cada R^1 es metoxi, cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y CF_3 , y R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido con OH.

[0035] En determinadas modalidades, m puede ser 0. En algunas modalidades, m puede ser 1. En otras modalidades, m puede ser 2. En determinadas modalidades, n puede ser 0. En algunas modalidades, n puede ser 1. En otras modalidades, n puede ser 2.

[0036] En una modalidad, un compuesto de la presente descripción es cualquiera de los compuestos descritos en los ejemplos y la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0037] El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal farmacéutica que es, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuada para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, y es proporcional con una razonable relación beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge *et al.* describe sales farmacológicamente aceptables en *J. Pharm. ciencia*, 1977, 66, 1–19.

[0038] En las presentes enseñanzas están incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Los compuestos que tienen grupos básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácido/s farmacéuticamente aceptable/s. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en la presente

incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como ácidos acéticos, bencenosulfónicos, benzoicos, etanosulfónicos, metanosulfónicos y succínicos). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base/s farmacéuticamente aceptable/s. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio).

[0039] Los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir en varias formas estereoisómeras, es decir, cada centro quiral puede tener una configuración *R* o *S*, o puede ser una mezcla de ambas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solamente en su disposición espacial. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoisómeras y enantioméricas de un compuesto. Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros son estereoisómeros que tienen dos o más centros quirales que no son idénticos y no son imágenes especulares entre sí.

[0040] Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto que tiene uno o más centros quirales se representa por su nombre químico (por ejemplo, donde la configuración se indica en el nombre químico por "*R*" o "*S*") o estructura (por ejemplo, el configuración se indica mediante enlaces en "cuña"), el enriquecimiento de la configuración indicada con respecto a la configuración opuesta es superior al 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % (excepto cuando la designación "rac" o "racemato" acompaña a la estructura o nombre, como se explica en los dos párrafos siguientes). El "enriquecimiento de la configuración indicada en relación con la configuración opuesta" es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con la configuración estereoquímica indicada en el/los centro/s quiral/es entre el número total de todos los compuestos con la misma configuración estereoquímica, u opuesta, en una mezcla.

[0041] Cuando la configuración estereoquímica en un centro quiral en un compuesto se representa mediante un nombre químico (por ejemplo, donde la configuración se indica en el nombre con "*R*" o "*S*") o estructura (por ejemplo, la configuración se indica mediante enlaces en "cuña") y la designación "rac" o "racemato" acompaña a la estructura o se designa en el nombre químico, se pretende una mezcla racémica.

[0042] Cuando dos estereoisómeros se representan por sus nombres químicos o estructuras, y los nombres químicos o estructuras están conectados por una "y", se pretende una mezcla de los dos estereoisómeros.

[0043] Cuando dos estereoisómeros se representan por sus nombres químicos o estructuras, y los

nombres o estructuras están conectados por una "o", hace referencia a uno u otro de los dos estereoisómeros, pero no a ambos.

[0044] Cuando un compuesto descrito que tiene un centro quiral se representa mediante una estructura sin mostrar una configuración en ese centro quiral, se pretende que la estructura abarque el compuesto con la configuración *S* en ese centro quiral, el compuesto con la configuración *R* en ese centro quiral, o el compuesto con una mezcla de configuración *R* y *S* en ese centro quiral. Cuando un compuesto descrito que tiene un centro quiral se representa mediante su nombre químico sin indicar una configuración en ese centro quiral con "*S*" o "*R*", se pretende que el nombre abarque el compuesto con la configuración *S* en ese centro quiral, el compuesto con la configuración *R* en ese centro quiral, o el compuesto con una mezcla de configuración *R* y *S* en ese centro quiral.

[0045] Una mezcla racémica significa una mezcla del 50 % de un enantiómero y el 50 % de su enantiómero correspondiente. Las presentes enseñanzas abarcan todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoisoméricamente puras, diastereoisoméricamente enriquecidas y racémicas, y mezclas diastereoisoméricas de los compuestos descritos en el presente.

[0046] Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden resolver en los enantiómeros o estereoisómeros que los componen mediante métodos bien conocidos, como la cromatografía de gases en fase quiral, la cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, la cristalización del compuesto como un complejo salino quiral o la cristalización del compuesto en un solvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores diastereómeros o enantiómeros puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

[0047] "Pico 1" en la sección Experimental se refiere a un compuesto de producto de reacción previsto obtenido de una separación/purificación por cromatografía que eluye antes que un segundo compuesto de producto de reacción previsto de la misma reacción anterior. El segundo compuesto del producto previsto se denomina "pico 2".

[0048] Cuando un compuesto divulgado se designa con un nombre o estructura que indica un solo enantiómero, a menos que se indique lo contrario, el compuesto es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % ópticamente puro (también denominado "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero mencionado o representado dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros.

[0049] Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o representa por estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, se

incluyen uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados. Debe entenderse además que la pureza estereoisómera de los estereoisómeros mencionados o representados es de al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 99 % o un 99,9 % en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina al dividir el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

[0050] En los compuestos de la descripción, se entiende que cualquier posición designada específicamente como "D" o "deuterio" tiene un enriquecimiento en deuterio al 50, 80, 90, 95, 98 o 99 %. El "enriquecimiento en deuterio" es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con deuterio en la posición indicada por el número total de todos los compuestos. Cuando una posición se designa como "H" o "hidrógeno", la posición tiene hidrógeno en su abundancia natural. Cuando una posición no dice si está presente hidrógeno o deuterio, la posición tiene hidrógeno en su abundancia natural. Una modalidad alternativa específica está dirigida a un compuesto de la descripción que tiene un enriquecimiento en deuterio de al menos 5, 10, 25, 50, 80, 90, 95, 98 o 99 % en una o más posiciones no designadas específicamente como "D" o "deuterio".

[0051] Como se usa en la presente, muchos restos (por ejemplo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo o heterociclilo) se denominan "sustituídos" u "opcionalmente sustituídos". Cuando un resto se modifica por uno de estos términos, a menos que se indique lo contrario, indica que se puede sustituir cualquier parte del resto que un experto en la técnica sabe que está disponible para sustitución, lo que incluye uno o más sustituyentes. Cuando está presente más de un sustituyente, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente. Dichos medios de sustitución son bien conocidos en la técnica y/o enseñados por la presente descripción. Los sustituyentes opcionales pueden ser cualquier sustituyente que sea adecuado para unirse al resto.

[0052] Los compuestos de la descripción son inhibidores de CDK2. Como se usa en la presente, el término "inhibidor selectivo de CDK2" significa un compuesto que inhibe selectivamente CDK2 sobre otras CDK y el quinoma. Dicho de otra manera, un inhibidor selectivo de CDK2 tiene poca o ninguna actividad contra otras CDK y el quinoma. La actividad inhibitoria de un inhibidor selectivo de CDK2 contra CDK2 es más potente en términos del valor IC_{50} (es decir, el valor IC_{50} es subnanomolar) en comparación con su actividad inhibidora contra otras CDK y muchas otras quinasas. La potencia se puede medir utilizando ensayos bioquímicos conocidos.

[0053] En algunas modalidades, los compuestos de la descripción son selectivos en comparación con CDK2 en comparación con CDK1. En algunas de tales modalidades, los compuestos muestran una selectividad al menos 10 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En otras modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 20 veces para CDK2 en comparación con CDK1.

En modalidades específicas, los compuestos muestran una selectividad de al menos 30 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En determinadas modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 40 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En otras modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 50 veces para CDK2 en comparación con CDK1.

- 5 Por ejemplo, los compuestos muestran una selectividad de al menos 100 veces para CDK2 en comparación con CDK1. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son selectivos en comparación con CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6. En algunas de tales modalidades, los compuestos muestran una selectividad al menos 10 veces para CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6. En otras modalidades, los compuestos muestran una selectividad de al menos 20 veces para
- 10 CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6. En modalidades específicas, los compuestos muestran una selectividad de al menos 30 veces para CDK2 en comparación con CDK4 y/o CDK6.

- [0054]** Algunos compuestos de la descripción tienen la ventaja de una buena estabilidad metabólica. Un indicador de una buena estabilidad metabólica es una alta estabilidad microsomal. El metabolismo hepático es una vía de eliminación predominante para los fármacos de molécula
- 15 pequeña. La eliminación de compuestos por metabolismo hepático se puede evaluar in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos (HLM) o hepatocitos humanos. Los compuestos se incuban con HLM más cofactores apropiados o hepatocitos humanos y se mide el agotamiento del compuesto para determinar un aclaramiento intrínseco in vitro (Clint). El Clint se escala al aclaramiento corporal total (CL) y se determina una tasa de extracción hepática (ER) dividiendo CL por el flujo sanguíneo hepático
- 20 humano estándar. Se considera que los compuestos que tienen una relación de extracción hepática baja tienen una buena estabilidad metabólica. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción tiene una ER calculada de <0,3, <0,4, <0,5, <0,6.

Composiciones farmacéuticas

- [0055]** Las composiciones farmacéuticas de la descripción (también denominadas en la presente
- 25 "composiciones farmacéuticas descritas") comprenden uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- [0056]** "Portador farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la formulación y/o administración de un agente activo y/o
- 30 absorción por parte de un sujeto y puede incluirse en las composiciones farmacéuticas de la descripción sin causar un efecto toxicológico adverso significativo sobre el sujeto. Los ejemplos no taxativos de vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, lactato de Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (tal

como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos como lactosa, amilosa o almidón, hidroximetilcelulosa, ésteres de ácidos grasos, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Tales preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma nociva o interfieren con la actividad de los compuestos proporcionados en la presente. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son adecuados para usar con los compuestos descritos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

[0057] Las composiciones farmacéuticas de la descripción incluyen opcionalmente uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para estas, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También se pueden incluir otros excipientes, tales como agentes aromatizantes, edulcorantes y conservantes, tal como metil, etil, propil y butil parabenos. Se pueden encontrar listas más completas de excipientes adecuados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5.^a ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica conocerá la preparación de formulaciones adecuadas para diversos tipos de vías de administración. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20.^a edición) y en The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) publicado en 1999. Los portadores, diluyentes y/o excipientes son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para el receptor de esta.

Métodos de tratamiento

[0058] Los compuestos descritos en este documento inhiben la CDK2 y, por lo tanto, son útiles para tratar enfermedades en las que la CDK2 está desregulada, como el cáncer. La presente descripción proporciona un método para inhibir CDK2 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica descrita en la presente.

[0059] En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, o un sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 está asociado con una amplificación del gen de ciclina E1 (CCNE1) y/o sobreexpresión de CCNE1. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer.

[0060] Los sujetos que "necesitan inhibir CDK2" son aquellos que tienen una enfermedad para la cual se puede lograr un efecto terapéutico beneficioso mediante la inhibición de CDK2, por ejemplo,

una desaceleración en la progresión de la enfermedad, alivio de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o aumento de la longevidad del sujeto en vista de la enfermedad.

[0061] En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad/afección/o cáncer asociado con o modulado por CDK2, donde la inhibición de CDK2 es de beneficio terapéutico, que incluye, de modo no taxativo, el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica descrita en la presente.

[0062] En otra modalidad, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica descrita en la presente. En otra modalidad, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 o CCNE2.

[0063] Por consiguiente, en algunas modalidades de los métodos, se ha determinado previamente que el sujeto o paciente tiene una amplificación del gen de ciclina E1 (CCNE1) y/o un nivel de expresión de CCNE1 en una muestra biológica obtenida del sujeto o paciente que es mayor que un nivel de expresión de control de CCNE1.

[0064] En otra modalidad, la descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales (por ejemplo, cancerosas) in vitro. El método incluye poner en contacto las células tumorales (por ejemplo, cancerosas) in vitro con un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales (por ejemplo, cancerosas) con amplificación y sobreexpresión de CCNE1 en un sujeto o paciente. El método incluye administrar al sujeto o paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0065] En otra modalidad, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto con cáncer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica descrita en la presente en conjunto con otros agentes o tratamientos de cáncer estándares, tal como se describe a continuación.

[0066] Como se usa en la presente, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anormal. El cáncer incluye tumores sólidos llamados así por el tipo de células que los forman, cáncer de la sangre, de la médula ósea o del sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen sarcomas y carcinomas. Los cánceres de la sangre incluyen, pero no se limitan a, leucemia, linfoma y mieloma. El cáncer también incluye el cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se diseminó desde el lugar donde

comenzó a otras partes del cuerpo, una recurrencia del cáncer primario original después de la remisión y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de cáncer previo de un tipo diferente al anterior. En algunas de tales modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

5 **[0067]** Los cánceres a tratar de acuerdo con los métodos descritos incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero (por ejemplo, carcinosarcoma uterino), cáncer de próstata, cáncer de pulmón (incluyendo NSCLC, SCLC, carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cáncer de cuello, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon), cáncer de riñón (incluido el RCC), cáncer de hígado (incluido el HCC),
 10 cáncer de páncreas, cáncer de estómago (es decir, gástrico), cáncer urotelial, cáncer cerebral, mesotelioma, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), sarcoma o cáncer de tiroides, incluida la metástasis (en particular, la metástasis cerebral) de todos los cánceres enumerados. En algunas modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2 descrita en la presente. En algunas modalidades de los métodos proporcionados en la presente, se
 15 identifica que el sujeto tiene un cáncer caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

[0068] En modalidades adicionales de los métodos proporcionados en la presente, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas o cáncer de estómago. En algunas
 20 de tales modalidades, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

[0069] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es un adenocarcinoma, carcinoma o cistadenocarcinoma.

[0070] En otras modalidades, el cáncer es cáncer de mama, incluyendo, por ejemplo, cáncer de
 25 mama ER-positivo/HR-positivo, HER2-negativo; cáncer de mama ER-positivo/HR-positivo, HER2-positivo; cáncer de mama triple negativo (TNBC); o cáncer de mama inflamatorio. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama resistente a quimioterapia o radioterapia, cáncer de mama resistente a endocrino, cáncer de mama resistente a trastuzumab o cáncer de mama que demuestra resistencia primaria o adquirida a la inhibición de CDK4/CDK6. En algunas modalidades, el
 30 cáncer de mama es cáncer de mama avanzado o metastásico. En algunas modalidades de cada uno de los anteriores, el cáncer de mama se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o CCNE2.

[0071] En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas de tales modalidades, el cáncer es cáncer de ovario caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de CCNE1 y/o

CCNE2. En algunas de tales modalidades, el cáncer es (a) cáncer de ovario; (b) caracterizado por amplificación o sobreexpresión de ciclina E1 (CCNE1) o ciclina E2 (CCNE2); o (c) tanto (a) como (b). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario.

[0072] En algunas modalidades, el compuesto de la descripción se administra como terapia de primera línea. En otras modalidades, el compuesto de la descripción se administra como terapia de segunda línea (o posterior). En algunas modalidades, el compuesto de la descripción se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con un agente terapéutico endocrino y/o un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas modalidades, el compuesto de la descripción se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con un agente terapéutico endocrino, por ejemplo, un inhibidor de aromatasas, un SERM o un SERD. En algunas modalidades, el compuesto de la descripción se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas modalidades, el compuesto de la descripción se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con uno o más regímenes de quimioterapia, por ejemplo, que incluyen taxanos o agentes de platino. En algunas modalidades, el compuesto de la descripción se administra como terapia de segunda línea (o posterior) después del tratamiento con agentes dirigidos contra HER2, por ejemplo, trastuzumab.

[0073] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 son células de neuroblastoma amplificadas con N-myc (ver Molenaar, et ál., Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973) Cánceres de pulmón mutantes K-Ras (ver Hu, S., et ál., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11): 2576-85, y cánceres con mutación FBW7 y sobreexpresión de CCNE1 (ver Takada, et ál., Cancer Res, 2017.77(18): 4881-4893).

[0074] En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción se pueden usar para tratar la enfermedad de células falciformes y la anemia de células falciformes.

[0075] Los ejemplos de cánceres que son tratables usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer en la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de sistema endócrino, cáncer de glándulas tiroideas, cáncer de glándulas paratiroides, cáncer de glándulas adrenales, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer de pene, leucemia crónica o aguda que incluye leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, tumores sólidos

infantiles, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma de SNC primario, angiogénesis tumoral, tumor de eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el ambiente que incluye los inducidos por asbesto y combinación de dichos cánceres. Los compuestos de la presente descripción también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos.

[0076] En algunas modalidades, los cánceres tratables con compuestos de la presente descripción incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico, melanoma resistente a la inhibición de BRAF y HSP90), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico), cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer urotelial (por ejemplo, vejiga) y cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSIhigh). Además, la descripción incluye neoplasias malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la descripción.

[0077] En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como la leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido el linfoma folicular, incluido el NHL en recaída o refractario y el folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de tales cánceres.

[0078] En algunas modalidades, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama triple negativo, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, leiomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, sarcoma de Ewing, cáncer de cerebro, tumor cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma de células basales, condrosarcoma, sarcoma epiteloide, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia de células peludas, cáncer intestinal, cáncer de células de los islotes, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de labio, mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de glándula salival, cáncer de senos

paranasales, cáncer de columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer de uretra y cáncer de uretra.

[0079] En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que son tratables usando los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

[0080] Los cánceres hematológicos ejemplares incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido LNH recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV) y trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (SMD), linfoma linfoblástico agudo de células T (LLA-T) y mieloma múltiple (MM).

[0081] Los sarcomas ilustrativos incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, harmartoma y teratoma.

[0082] Los cánceres de pulmón ilustrativos incluyen cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico (SCLC), carcinoma broncogénico, célula escamosa, célula pequeña indiferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma. Los cánceres gastrointestinales ilustrativos incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

[0083] Los cánceres del tracto genitourinario ilustrativos incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículo (seminoma, teratoma carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma).

[0084] Los cánceres de hígado ilustrativos incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

[0085] Cánceres óseos ilustrativos incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes

[0086] Los cánceres del sistema nervioso ilustrativos incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como también neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

[0087] Los cánceres ginecológicos ilustrativos incluyen cánceres del útero (carcinoma de endometrio, cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso), cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma).

[0088] Los cánceres de piel ilustrativos incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, enfermedad de células falciformes (por ejemplo, anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

Combinaciones

[0089] Los compuestos de la descripción pueden administrarse como agentes individuales o pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos contra el cáncer, en particular, agentes estándar de cuidado apropiados para el cáncer particular.

[0090] El término "agente terapéutico anticancerígeno adicional" tal como se usa en la presente significa uno o más agentes terapéuticos, distintos de un compuesto de la descripción, que se usa o se puede usar en el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, tales agentes terapéuticos anticancerígenos adicionales incluyen compuestos derivados de las siguientes clases: inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antiangiogénicos,

inhibidores de topoisomerasa I y II, alcaloides vegetales, agentes hormonales y antagonistas, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores de la transducción de señales, tales como inhibidores de proteínas tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, inhibidores del ciclo celular, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de enzimas, oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos, citotóxicos, agentes inmunooncológicos y similares.

[0091] En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un agente endocrino, tal como un inhibidor de la aromatasa, un SERD o un SERM.

[0092] En otras modalidades, un compuesto de la descripción se puede administrar en combinación con un agente de cuidado estándar. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción se puede administrar en combinación con terapia endocrina, por ejemplo, agentes tales como letrozol, fulvestrant, tamoxifeno, exemestano o anastrozol. En algunas modalidades, un compuesto de la descripción se puede administrar en combinación con un agente quimioterapéutico, por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, capecitabina, gemcitabina o vinorelbina. En otras modalidades, un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un agente anti-HER2, por ejemplo, trastuzumab o pertuzumab.

[0093] En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un agente antiangiogénesis, que incluye, por ejemplo, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de angiopoietina, inhibidores de PKC β , inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (α -v/ β -3), inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9). Los agentes antiangiogénicos preferidos incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) y AG 13958 (Pfizer). Los agentes antiangiogénicos adicionales incluyen vatalanib (CGP 79787), sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasodium (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratiomolibdato (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57 -9352), y CP-868,596 (Pfizer). Otros agentes antiangiogénicos incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko). Otros ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) y etoricoxib (Arcoxia™). Otros agentes antiangiogénicos incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofeno (Motrin™), ketoprofeno (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxeno (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indometacina (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac

(Lodine™), ketorolaco (Toradol™) y oxaprozin (Daypro™) . Otros agentes antiangiogénicos más incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinida (Metastat™) y PCK 3145 (Procyon).

[0094] Otros agentes antiangiogénicos más incluyen acitretina (Neotigason™), plitidepsina (aplidine™), cilengtida (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostatín™), Panzem™ (2-metoxiestradiol) , PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomida (Revlimid™), escualamina (EVIZON™), talidomida (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522), y ácido zoledrónico (Zometa™).

[0095] En otras modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un denominado inhibidor de la transducción de señales (por ejemplo, que inhibe cómo se comunican dentro de la célula las moléculas reguladoras que gobiernan los procesos fundamentales del crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia). Los inhibidores de la transducción de señales incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de quinasa (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa o inhibidores de serina/treonina quinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de farnesil proteína transferasa, inhibidores de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibidores de IGF1R, MEK, inhibidores de c-Kit, inhibidores de FLT-3, K-Ras inhibidores, inhibidores de la quinasa PI3, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de la quinasa Raf, inhibidores de Akt, inhibidores de mTOR, inhibidores de la quinasa P70S6, inhibidores de la vía WNT y los llamados inhibidores de quinasa multidiana. Los ejemplos adicionales de inhibidores de la transducción de señales que se pueden usar junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente incluyen BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), Ionafernib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) y Cervene™ (TP 38). Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™), crizotinib (Pfizer), lorlatinib (Pfizer), dacomitinib (Pfizer), bosutinib (Pfizer), gedatolisib (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosina (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (vacuna contra el cáncer E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD) y VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Universidad de Georgetown) y GI-4000 (Globelimmune). Otros inhibidores de la

transducción de señales incluyen ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), palbociclib (Pfizer) y AG 024322 (Pfizer).

[0096] En otras modalidades, el agente anticanceroso adicional es un denominado agente antineoplásico clásico. Los agentes antineoplásicos clásicos incluyen, entre otros, moduladores hormonales tales como agentes terapéuticos hormonales, antihormonales, agonistas de andrógenos, antagonistas de andrógenos y antiestrógenos, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de la ADN metiltransferasa, agentes silenciadores o agentes activadores de genes, ribonucleasas, proteosómica, inhibidores de la topoisomerasa I, derivados de la camptotecina, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) (como, por ejemplo, talazoparib, olapariv, rucaparib, niraparib, iniparib, veliparib), inhibidores de la microtubulina, antibióticos, inhibidores del huso derivados de plantas, compuestos coordinados con platino, agentes terapéuticos génicos, oligonucleótidos antisentido, agentes de direccionamiento vascular (VTA) y estatinas. Los ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno o más agentes incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y progestágenos como medroxiprogesterona, acetato de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi), reguladores descendentes selectivos del receptor de estrógeno (SERD, como fulvestrant), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozol, letrozol (Femara), formestano; hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también conocida comúnmente como luteinizante hormona liberadora de hormona [LHRH]) agonistas como buserelina (Suprefact), goserelina (Zoladex), leuprorelina (Lupron) y triptorelina (Trels tar), abarelix (Plenaxis), ciproterona, flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron) y osaterona, dutasterida, epristerida, finasterida, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelina, leuprorelina, triptorelina, bicalutamida; agentes antiandrógenos, como enzalutamida, acetato de abiraterona, bicalutamida (Casodex); y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos utilizados en combinación con un compuesto de la invención incluyen, entre otros, ácido suberolanilida hidroxámico (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, butirato de pivaloiloximetilo y PXD-101; Onconasa (ranpirnasa), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecán, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecán, edotecarina, exatecán (Daiichi), gimatecán, 10-hidroxicamptotecina, irinotecán HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38,

topotecan, camptotecin, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicina, annamicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etopósido, idarrubicina, galarrubicina, hidroxycarbamida, nemorrubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarrubicina, pixantrona, procarbazona, rebecamicina, sobuzoxano, taflupósido, valrubicina, Zinecard (dexrazoxano), N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazicuona, brostalicina, bendamustina, busulfán, carbocuna, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxantrona, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes coordinados con platino como cisplatino, paraplatino (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, eloxatina (oxaliplatino, Sanofi), estreptozocina, satraplatino, y combinaciones de estos.

[0097] En aún otras modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (como metotrexato y NeuTrexin (glucuronato de trimetresato)), antagonistas de purina (como ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (como 5-fluorouracilo (5-FU), Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), arabinósido de citosina, Gemzar™ (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal y que incluye la combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (que incluye ocfosfato, estearato de fosfato, liberación sostenida y formas liposomales), enocitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilescitidina) y otros antimetabolitos como eflornitina, hidroxurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6 -ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) y combinaciones de este.

[0098] Otros ejemplos de agentes citotóxicos antineoplásicos clásicos incluyen, entre otros, Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunine (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatina (Zinostatin), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), ortataxel, paclitaxel (incluido el conjugado de taxoprexina a DHA/paclitaxel), cisplatino, carboplatino, nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), satraplatino, camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere alitretinoína, Canfosfamida (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ácido ibandronico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxyn™ - radioterapia), bexaroteno (Targretin™), Tesmilifene (DPPE: mejora la eficacia de los citotóxicos), Theratope™ (Biomira), Tretinoína (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaone™), motexafina gadolinio (Xcytrin™), Cotara™ (mAb) y NBI-3001

(Protox Therapeutics), poliglutamato-paclitaxel (Xyotax™) y combinaciones de estos. Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos incluyen, entre otros, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compuesto que expresa TNFalfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatina A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.), Provastatina (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatina (Mevacor, Merck Inc.), simvastatina (Zocor, Merck Inc.), fluvastatina (Lescol, Novartis), cerivastatina (Baycol, Bayer), rosuvastatina (Crestor, AstraZeneca), lovostatina, niacina (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib y combinaciones de los mismos.

[0099] En otras modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un modulador epigenético, por ejemplo un inhibidor de EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 o BCL6.

[00100] En modalidades adicionales, el agente anticancerígeno adicional es un agente inmunomodulador, tal como un inhibidor de CTLA-4, PD-1 o PD-L1 (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab o avelumab), LAG-3, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40 o una terapia de células CAR-T.

[0100] En algunas modalidades, el agente anticancerígeno adicional es un inhibidor de EGFR como afatinib, osimertinib, lapatinib, erlotinib, dacomitinib, poziotinib, neratinib o gefitinib o un anticuerpo de EGFR como cetuximab, panitumumab o necitumumab.

[0101] De manera alternativa, un compuesto de la descripción, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica descrita en la presente pueden administrarse en combinación con otros agentes anticancerígenos que no son inhibidores de EGFR, por ejemplo, en combinación con MEK, incluidos los inhibidores de MEK mutantes (trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib, refametinib); c-MET, incluidos inhibidores mutantes de c-Met (savolitinib, cabozantinib, foretinib) y anticuerpos MET (emibetuzumab); inhibidores de quinasa mitótica (inhibidores de CDK4/6 tales como palbociclib, ribociclib, abemaciclib); agentes antiangiogénicos, por ejemplo, bevacizumab, nintedanib; inductores de apoptosis tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, venetoclax, obatoclax, navitoclax e inhibidores de Mcl-1, por ejemplo, AZD-5991, AMG-176, S-64315; e inhibidores de mTOR, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus, everolimus, ridoforolimus.

[0102] Un compuesto de la descripción, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica divulgada en la presente también se puede administrar en combinación con una cantidad eficaz de un segundo agente seleccionado del grupo que consiste en palbociclib (por ejemplo, ibrance®), ribociclib, abemaciclib, tamoxifeno, letrozol, olaparib (por ejemplo, lynparza®), niraparib, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, megestrol acetato, acetato de medroxiprogesterona, capecitabina (por ejemplo, xeloda®), regorafenib (por ejemplo, stivarga®),

afatinib (por ejemplo, gilotrif®), osimertinib (por ejemplo, tagrisso®), gefitinib (por ejemplo, iressa®), erlotinib (por ejemplo, tarceva ®), ramucirumab (por ejemplo, cyramza®), un inhibidor de EGFR, pralsetinib, ABT-263 (navitoclax), MK-1775 (adavosertib), BAY-1895344, berzosertib, ceralasertib, SRA-737, LY2603618 (rabusertib) o trastuzumab (por ejemplo, herceptin®), o combinaciones de estos.

- 5 El inhibidor de EGFR puede seleccionarse entre afatinib, osimertinib, lapatinib, erlotinib, dacomitinib, poziotinib, neratinib, gefitinib JBJ-04-125-02, alflutinib (AST 2818), aumolertinib (antes almonertinib) (HS10296), BBT-176 , BI-4020, BPI-361175, BPI-D0316, CH7233163, gilitertinib, icotinib, JND-3229, lazertinib, nazartinib (EGF 816), avitinib, PCC-0208027, rezivertinib (BPI-7711), TQB3804, zorifertinib (AZ- 3759), o DZD9008; un anticuerpo EGFR tal como cetuximab, panitumumab, necitumumab, HLX07, JMT101; o un anticuerpo biespecífico de EGFR y MET (por ejemplo, amivantamab ((JNJ- 61186372, JNJ-372)).

Biomarcadores y marcadores farmacodinámicos

- [0103] La descripción proporciona además marcadores predictivos (por ejemplo, biomarcadores y marcadores farmacodinámicos, por ejemplo, número de copias de genes, secuencia de genes, niveles de expresión o niveles de fosforilación) para identificar a los sujetos humanos que tienen, se sospecha que tienen o están en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 para quienes la administración de un inhibidor de CDK2 ("un inhibidor de CDK2" como se usa en la presente se refiere a un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es probable que sea eficaz.

20 *CCNE1*

[0104] En una modalidad, el biomarcador es CCNE1. En particular, una amplificación del gen de la ciclina E1 (CCNE1) y/o un nivel de expresión de CCNE1 en una muestra biológica indicaría que el paciente o sujeto podría beneficiarse de la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 25 [0105] CCNE1 es un factor del ciclo celular esencial para el control del ciclo celular en la transición G1/S (Ohtsubo et ál., 1995, Mol. Cell. Biol.15:2612-2624). CCNE1 actúa como una subunidad reguladora de CDK2, interactuando con las CDK2 para formar un complejo de holoenzima serina/treonina cinasa. La subunidad CCNE1 de este complejo de holoenzimas proporciona la especificidad de sustrato del complejo (Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1 está codificado por el gen de la ciclina E1 ("CCNE1") (número de acceso de GenBank NM_001238). La secuencia de aminoácidos de CCNE1 humano se encuentra en el número de acceso de GenBank NP_001229 / número de acceso de UniProtKB P24864).

[0106] En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene, o corre el riesgo de desarrollar, una enfermedad o trastorno asociado con CDK2, que comprende

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en la presente, donde el sujeto tiene una amplificación del gen CCNE1 y/o tiene un nivel de expresión de CCNE1 superior a un nivel de expresión de control de CCNE1. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es cáncer.

[0107] También se proporciona en el presente documento un método para tratar a un paciente que tiene un nivel de expresión amplificado de CCNE1 y que padece, o corre el riesgo de desarrollar, un cáncer de tumor sólido, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[0108] Una amplificación del gen CCNE1 y/o un nivel de expresión de CCNE1 que es más alto que un nivel de expresión de control de CCNE1 es indicativo/predictivo de que un sujeto humano que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con CDK2 responderá a un inhibidor de CDK2. En algunas modalidades, el nivel de expresión de CCNE1 puede ser el nivel de ARNm de CCNE1. En otras modalidades, el nivel de expresión de CCNE1 puede ser el nivel de la proteína CCNE1.

Otros biomarcadores

[0109] En algunas modalidades, el biomarcador contemplado puede ser p16 (también conocido como inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A, inhibidor de quinasa 4 dependiente de ciclina A, supresor de tumores múltiples 1 y p16-INK4a), que actúa como un regulador negativo de la proliferación de células normales al interactuar con CDK4 y CDK6. En otras modalidades, el biomarcador contemplado puede ser la fosforilación de Rb en la serina correspondiente a la posición de aminoácido 780. Rb es un regulador del ciclo celular y actúa como un supresor de tumores. Rb se activa tras la fosforilación por ciclina D-CDK4/6 en Ser780 y Ser795 y por ciclina E/CDK2 en Ser807 y Ser811.

[0110] El biomarcador contemplado también puede seleccionarse del grupo que consiste en RB1, RBL1, RBL2, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B, FBXW7, CCNE1, CCNE2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCND2, CCND3, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN1A, CDKN1B E2F1, E2F2, E2F3, MYC, MYCL, MYCN, EZH2, ER, HER2, HER3, HPV+ y EGFR.

Muestras biológicas

[0111] Las muestras biológicas adecuadas para los métodos descritos en el presente documento incluyen cualquier muestra que contenga sangre o células tumorales obtenidas o derivadas del sujeto humano que necesita tratamiento. Por ejemplo, una muestra biológica puede contener células tumorales de una biopsia de un paciente que padece un tumor sólido. Se puede obtener una biopsia

de tumor por una variedad de medios conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede obtener una muestra de sangre de un paciente que padezca un cáncer hematológico.

[0112] Se puede obtener una muestra biológica de un sujeto humano que tiene, se sospeche que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o un trastorno asociado con CDK2. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con CDK2 es un cáncer (como los descritos anteriormente).

[0113] Los métodos para obtener y/o almacenar muestras que conservan la actividad o la integridad de las moléculas (por ejemplo, ácidos nucleicos o proteínas) en la muestra son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una muestra biológica puede ponerse en contacto adicionalmente con uno o más agentes adicionales tales como tampones y/o inhibidores, incluidos uno o más inhibidores de nucleasa, proteasa y fosfatasa, que preservan o minimizan los cambios en las moléculas de la muestra.

Métodos de administración y formas de dosificación

[0114] La cantidad precisa de compuesto administrado para proporcionar una "cantidad efectiva" al sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad del cáncer, y de las características del sujeto, como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a las drogas. El experto en la técnica podrá determinar las dosis apropiadas, dependiendo de estos y otros factores. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, cuando se administra en combinación con un agente anticancerígeno, una "cantidad eficaz" de cualquier agente terapéutico adicional dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosis adecuadas se conocen para agentes terapéuticos aprobados y pueden ser ajustadas por el experto en la materia de acuerdo con la condición del sujeto, el tipo de condición(es) que se está(n) tratando y la cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se está usando siguiendo, por ejemplo, las dosis reportadas en la literatura y recomendadas en *Physician's Desk Reference* (57.^a Ed., 2003).

[0115] "Tratar" o "tratamiento" se refiere a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo que incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o sustancialmente la extensión de la enfermedad, afección o cáncer; mejorar o atenuar un síntoma o indicador clínico asociado con la enfermedad, afección o cáncer; retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de progresión de la enfermedad, afección o cáncer; o disminuir la probabilidad de recurrencia de la enfermedad, afección o cáncer.

[0116] El término "cantidad eficaz" significa una cantidad cuando se administra al sujeto que produce resultados beneficiosos o deseados, que incluye los resultados clínicos, por ejemplo, inhibe, suprime o reduce los síntomas de la afección que se está tratando en el sujeto en comparación con un control. Por ejemplo, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en forma de

dosificación unitaria (por ejemplo, de 0,1 mg a aproximadamente 50 g por día, alternativamente de 1 mg a aproximadamente 5 gramos por día; y en otra alternativa de 10 mg a 1 gramo por día).

[0117] Los términos "administrar", "administrando", "administración" y similares, como se usan aquí, se refieren a métodos que se pueden usar para permitir el suministro de composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, intraarticular (en las articulaciones), intravenoso, intramuscular, intratumoral, intradérmico, intraperitoneal, subcutáneo, oral, tópico, intratecal, por inhalación, transdérmico, rectal y similares. Las técnicas de administración que se pueden emplear con los agentes y métodos descritos en la presente se encuentran en, por ejemplo, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edición actual; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

[0118] Además, un compuesto de la descripción, una sal farmacéuticamente aceptable de esta o una composición farmacéutica de la descripción se pueden coadministrar con otros agentes terapéuticos. Como se usa en la presente, los términos "administración conjunta", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales pretenden comprender la administración de dos o más agentes terapéuticos a un solo sujeto, y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en los que los agentes se administren mediante la misma vía de administración o mediante vías diferentes, o al mismo tiempo o en momentos distintos. En algunas modalidades, uno o más compuestos de la descripción, una sal farmacéuticamente aceptable de estos o una composición farmacéutica de la descripción se coadministrarán con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes al sujeto de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas y/o la administración en una composición donde están presentes ambos agentes. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente y los otros agentes se administran en una sola composición. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente y los otros agentes se mezclan en la composición.

[0119] El modo particular de administración y el régimen de dosificación serán seleccionados por el médico tratante, teniendo en cuenta las particularidades del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, el estado patológico implicado, el tratamiento particular). El tratamiento puede implicar dosis diarias o multidiarias o menos que diarias (como semanales o mensuales, etc.) durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años. Sin embargo, un experto en la técnica reconocería inmediatamente las dosis apropiadas y/o equivalentes observando las dosis de las composiciones aprobadas para tratar una enfermedad usando los inhibidores de CDK2 descritos como guía.

[0120] Los compuestos de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se

pueden administrar a un paciente en una variedad de formas dependiendo de la vía de administración seleccionada, como entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden administrar, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, parche, bomba o transdérmica y las composiciones farmacéuticas formuladas en consecuencia. La administración parenteral incluye las formas de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópica. La administración parenteral puede ser por infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

[0121] La composición farmacéutica de la descripción está formulada para que sea compatible con su vía de administración prevista. En una modalidad, la composición se formula de acuerdo con los procedimientos de rutina tal como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En modalidades preferidas, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa.

[0122] Típicamente, para la administración terapéutica oral, un compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este se puede incorporar con un excipiente y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, caramelos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

[0123] Típicamente para la administración parenteral, las soluciones de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, generalmente pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos con o sin alcohol y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso normales, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el desarrollo de microorganismos.

[0124] Típicamente, para uso inyectable, son apropiadas soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles de un compuesto de la descripción para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.

[0125] Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no pretenden limitar de ninguna manera el alcance de la descripción.

EJEMPLIFICACIÓN

EJEMPLOS

Preparación de los compuestos ilustrativos

Definiciones

TsOH ácido 4-metilbencenosulfónico

	TEA	triethylamina
	THF	tetrahydrofurano
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	DCM	diclorometano
5	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	NaN ₃	azida de sodio
	DMF	dimetil formamida
	EA	acetato de etilo
10	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	MeOH	metanol
	N ₂	nitrógeno
	H ₂	hidrógeno
	LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
15	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	CbzCl	carbonocloridato de bencilo
	PE	éter de petróleo
	DAST	N-etil-N-(trifluoro-sulfanil)etanamina
	HCl	clorhidrato
20	ACN	acetonitrilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMA	dimetilacetamida
	h	horas
25	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	min	minutos
	C	Celsius
	IC ₅₀	concentración inhibitoria 50 %
	IPA	alcohol isopropílico
30	MTBE	Éter metil tert-butílico
	ta	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
	IPA	alcohol isopropílico

[0126] Los métodos para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), productos intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar los solventes adecuados para un paso de reacción particular.

[0127] La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5.^a ed., John Wiley & Sons: Nueva Jersey, (2014), que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[0128] Las reacciones se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede monitorear por medios espectroscópicos, tal como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR) (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja (IR), espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas (MS), o por métodos cromatográficos tal como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía en capa fina (TLC). Instrumentos y métodos analíticos para la caracterización del compuesto:

[0129] LC-MS: Los datos de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS, por sus siglas en inglés) (muestra analizada para determinar la pureza y la identidad) se obtuvieron con un sistema Agilent modelo 1260 LC usando un espectrómetro de masas Agilent modelo 6120 LC utilizando ionización ES-API adaptado con una columna de fase inversa Agilent Poroshel 120 (EC-C18, tamaño de partícula de 2,7 µm, dimensiones de 3,0 x 50 mm) a 22,4 grados Celsius. La fase móvil consistió en una mezcla de solvente ácido fórmico al 0,1% en agua y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. Se utilizó un gradiente constante de fase móvil acuosa al 95 %/orgánica al 5 % a acuosa al 5 %/orgánica al 95 % en el transcurso de 4 minutos. La velocidad de flujo era constante a 1 ml/min.

[0130] De manera alternativa, los datos de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) (muestra analizada para determinar su pureza e identidad) se obtuvieron con un sistema Shimadzu LCMS usando un espectrómetro de masas Shimadzu LCMS utilizando ionización ESI equipada con una partícula Agilent (Poroshel HPH-C18 de 2,7 µm de tamaño de partícula,

dimensiones de 3,0 x 50 mm) columna de fase inversa a 22,4 grados Celsius. La fase móvil consistía en una mezcla de solvente NH_4HCO_3 5 mM (o TFA al 0,05 %) en agua y acetonitrilo. Se utilizó un gradiente constante de fase móvil acuosa al 90 %/orgánica al 10 % a acuosa al 5 %/orgánica al 95 % en el transcurso de 2 minutos. La velocidad de flujo fue constante a 1,5 ml/min.

5 **[0131]** Prep LC-MS: La HPLC preparativa se realizó en un sistema preparativo Shimadzu Discovery VP® equipado con una columna Xtimate 10um 150A 21,2x250mm a 22,4 grados Celsius. En condiciones básicas, la fase móvil consistía en una mezcla de agua (NH_4HCO_3 al 0,1%) y ACN. Se utilizó un gradiente constante de 85% acuoso/15% orgánico a 5% acuoso/95% orgánico durante 18 minutos. La velocidad de flujo era constante a 20 ml/min. En condiciones ácidas, la fase móvil consistía en una mezcla de agua (0,1% FA) y ACN. Se utilizó un gradiente constante de 65% acuoso/35% orgánico a 55% acuoso/45% orgánico durante 8 minutos.

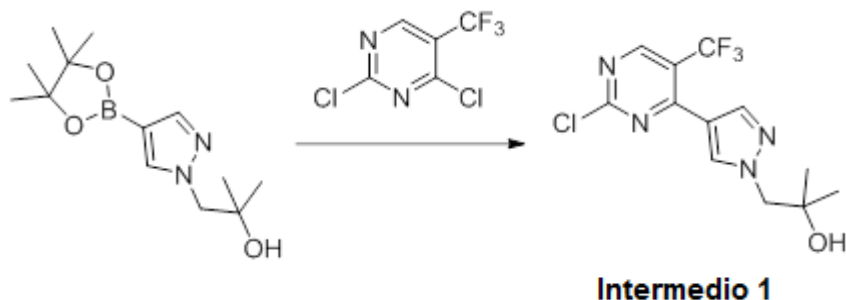
10 **[0132]** De manera alternativa, la HPLC preparativa se realizó en un sistema preparativo Waters equipado con una columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 um; La fase móvil consistía en una mezcla de disolvente agua (10 mmol/l NH_4HCO_3 + 0,05 % $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) y acetonitrilo. Se utilizó un gradiente constante de 95 % acuoso/5 % orgánico a 5 % acuoso/95 % orgánico de fase móvil durante el transcurso de 11 minutos. La velocidad de flujo era constante a 60 ml/min. Las reacciones realizadas en microondas se realizaron en una unidad de microondas Biotage Initiator.

15 **[0133]** Cromatografía en gel de sílice: La cromatografía en gel de sílice se realizó en una unidad Teledyne Isco CombiFlash® Rf, una unidad Biotage® Isolera Four o una unidad Biotage® Isolera Prime.

20 **[0134]** NMR de protones: Los espectros de ^1H NMR se obtuvieron con un instrumento de NMR Varian de 400 MHz Unity Inova de 400 MHz (tiempo de adquisición = 3,5 segundos con un retraso de 1 segundo; 16 a 64 exploraciones) o un instrumento de NMR Avance de 400 MHz Unity Inova de 400 MHz (tiempo de adquisición = 3,99 segundos con un retraso de 1 segundo; de 4 a 64 escaneos) o un instrumento de NMR Avance 300MHz Unity Inova 300 MHz (tiempo de adquisición = 5,45 segundos con un retraso de 1 segundo; de 4 a 64 escaneos). A menos que se indique lo contrario, todos los protones se informaron en el disolvente $\text{DMSO}-d_6$ como partes por millón (ppm) con respecto al DMSO residual (2,50 ppm).

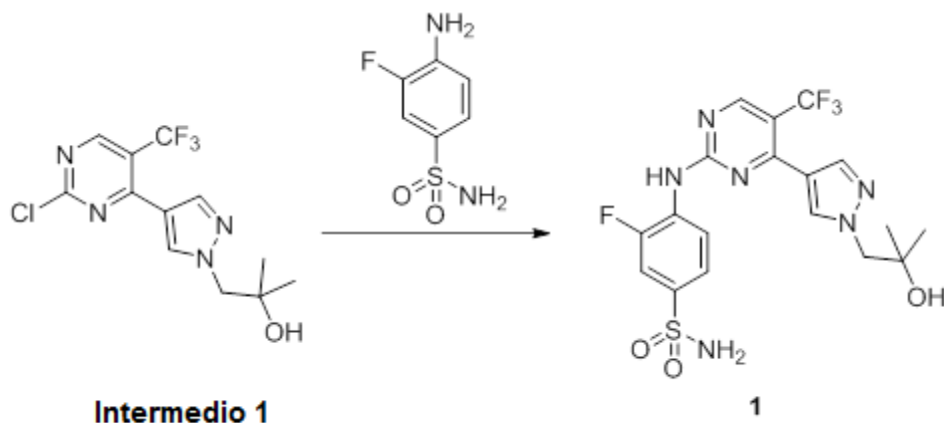
25 **[0135]** Ejemplo 1. 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

30 **[0136]** Paso 1. Síntesis de 1-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 1)



[0137] Una mezcla de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (1,0 g, 3,75 mmol), 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (2,4 g, 11,2 mmol), Na_2CO_3 (1,18 g, 11,2 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (306 mg, 375 μmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (5 ml) se agitó a 80°C durante 2 h en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/4) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ requiere: 320, encontrado: 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

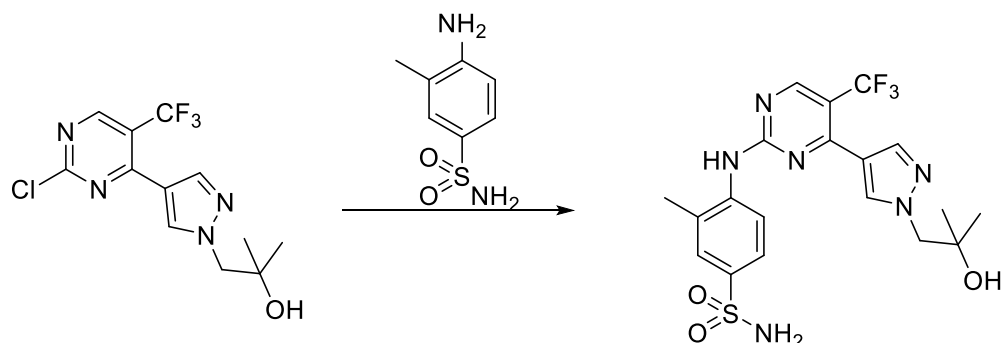
[0138] Paso 2. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Compuesto 1)



[0139] A una mezcla del Intermedio 1 (40 mg, 124 μmol) y 4-amino-3-fluorobencenosulfonamida (23,5 mg, 124 μmol) en IPA (2 ml) se le agregó TsOH (21,3 mg, 124 μmol), luego se agitó a 90°C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Fase móvil: A = agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), B = acetonitrilo; Gradiente: B = 15 %-95 % en 18 min; Columna: Xtimate 10 μm 150A 21,2 x 250 mm) para dar el compuesto del título (32,2 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 474, encontrado: 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70- 7,67 (m, 2H), 7,45 (br. s., 1H), 4,80 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

[0140] Ejemplo 2. 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-

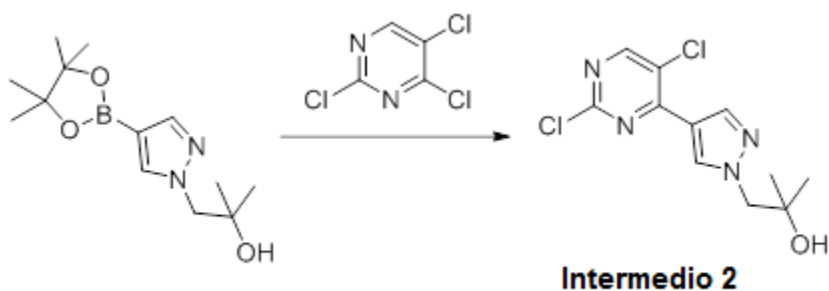
il)amino)3-metilbencenosulfonamida



[0141] A una mezcla del Intermedio 1 (140 mg, 436 μ mol) y 4-amino-3-metilbencenosulfonamida (81,1 mg, 436 μ mol) en IPA (10 ml) se le agregó TsOH (75,0 mg, 436 μ mol), luego se agitó a 90°C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Fase móvil: A = agua (NH₄HCO₃ al 0,1%), B= acetonitrilo; Gradiente: B = 15 %-95 % en 18 min; Columna: Xtimate 10um 150A 21,2×250mm) para dar el compuesto del título (46,3 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₉H₂₁F₃N₆O₃S requiere: 470, encontrado: 471 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,68 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,08 (s, 6H).

[0142] Ejemplo 3. 4-((5-cloro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0143] Paso 1. Síntesis de 1-(4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 2)

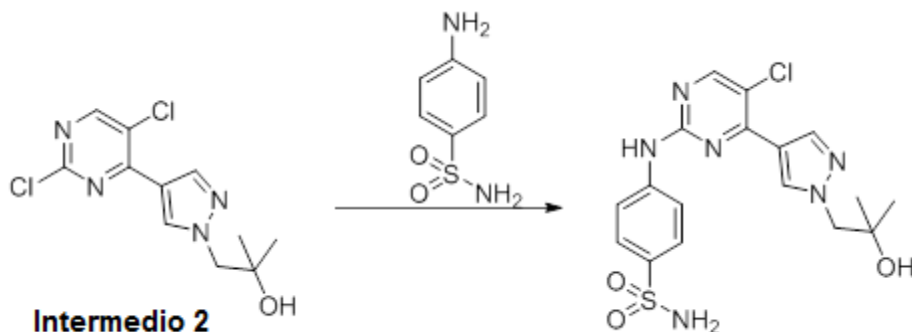


15

[0144] Una mezcla de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (200 mg, 751 μ mol), 2,4,5-tricloropirimidina (137 mg, 751 μ mol), Na₂CO₃ (279 mg, 2,25 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (61,3 mg, 75,1 μ mol) en dioxano (10 ml) y H₂O (2,5 ml) se agitaron a 80 °C durante 2 h en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (2/1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 93%) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) C₁₁H₁₂Cl₂N₄O requiere: 286, encontrado: 287 [M+H]⁺.

20

[0145] Paso 2. Síntesis de 4-((5-cloro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 3)



[0146] A una mezcla del Intermedio 2 (140 mg, 436 μmol) y 4-aminobencenosulfonamida (100 mg, 584 μmol) en IPA (5 ml) se le agregó TsOH (167 mg, 974 μmol), luego la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (25,9 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES⁺) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 422, encontrado: 423 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,16 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,11 (s, 6H).

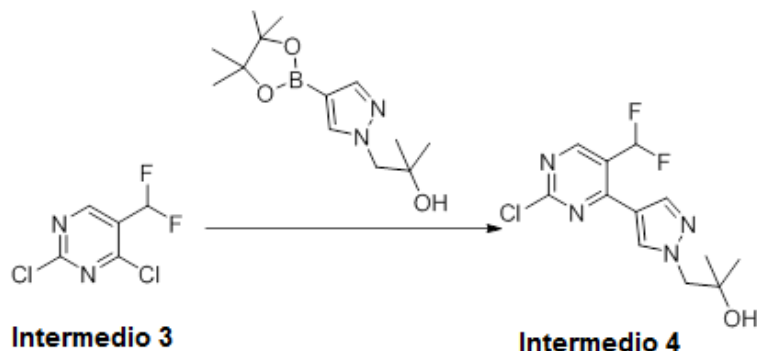
[0147] Ejemplo 4. 4-((5-(difluorometil)-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0148] Paso 1: Síntesis de 2,4-dicloro-5-(difluorometil)pirimidina (Intermedio 3)



[0149] A una solución de 2,4-dicloropirimidina-5-carbaldehído (500 mg, 2,84 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó DAST (914 mg, 5,68 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (20/1) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (s, 1H), 6,90 (t, *J* = 53,6 Hz, 1H).

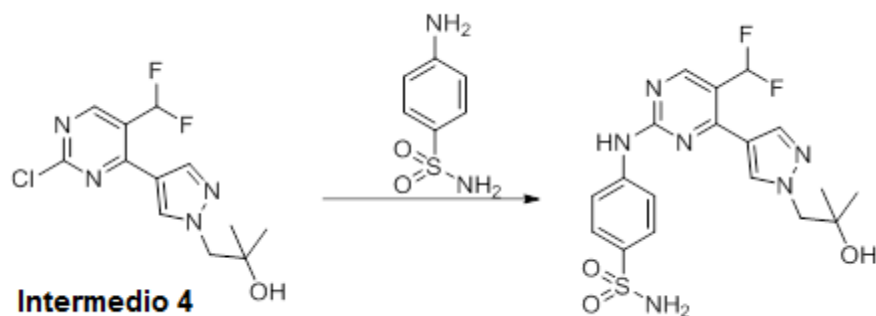
[0150] Paso 2: Síntesis de 1-(4-(2-cloro-5-(difluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 4)



[0151] El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, 200 mg, rendimiento del 65 %, a partir de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol y el Intermedio 3, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, paso 1. MS (ES+)

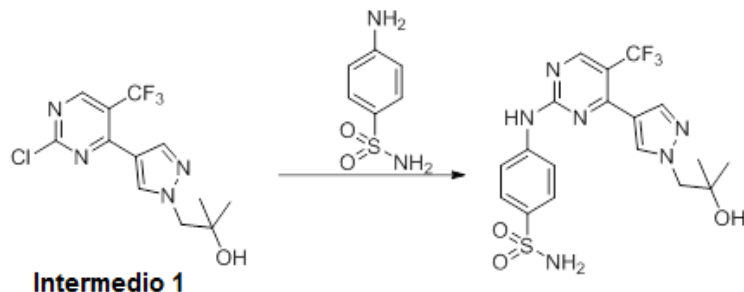
5 $C_{12}H_{13}ClF_2N_4O$ requiere: 302, encontrado: 303 $[M+H]^+$.

[0152] Paso 3. Síntesis de 4-((5-(difluorometil)-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 4)



[0153] A una mezcla del Intermedio 4 (200 mg, 0,66 mmol) y 4-aminobencenosulfonamida (114 mg, 0,66 mmol) en IPA (3 ml) se le agregó TsOH (114 mg, 0,66 mmol), luego la reacción se agitó a 90°C durante 16h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (83,6 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{18}H_{20}F_2N_6O_3S$ requiere: 438, encontrado: 439 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,38 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,11 (s, 6H).

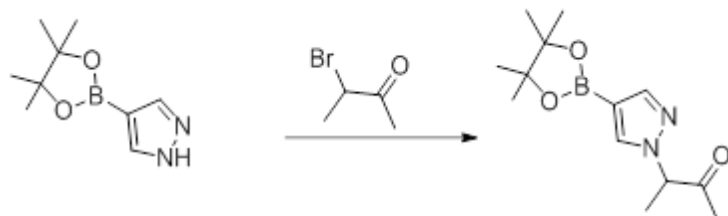
[0154] Ejemplo 5. 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



[0155] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 19,2 mg, 45 % de rendimiento, a partir de Intermedio 1 y 4-aminobenzenosulfonamida, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $C_{18}H_{19}F_3N_6O_3S$ requiere: 456, encontrado: 457 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,55 (br. s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,21 (br. s, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,10 (s, 6H).

[0156] Ejemplo 6. (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzenosulfonamida o (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzenosulfonamida.

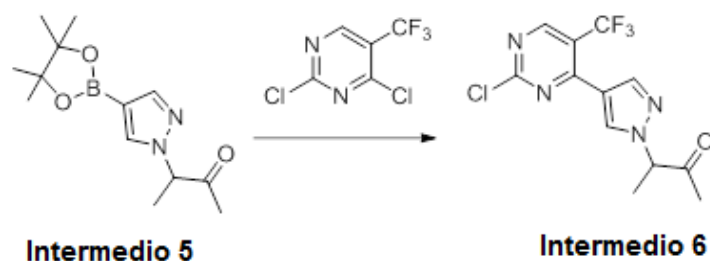
[0157] Paso 1. Síntesis de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ona (Intermedio 5)



Intermedio 5

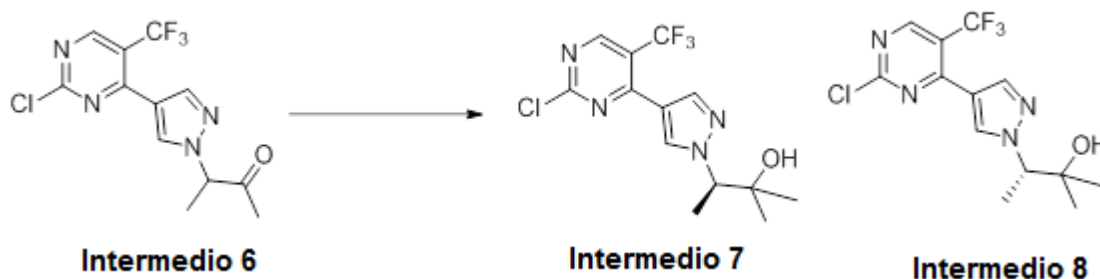
[0158] Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,00 g, 20,6 mmol) y NaH (60 %, 880 mg, 22,7 mmol) en DMF seca (200 ml) se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó 3-bromobutan-2-ona (3,76 g, 24,90 mmol) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se agregó agua y EA. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas EA combinadas se lavaron con agua y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE=1/3 para dar el compuesto del título como un aceite (4,80 g, 88 % de rendimiento). MS (ES+) $C_{13}H_{21}BN_2O_3$ requiere: 264, encontrado: 265 $[M+H]^+$.

[0159] Paso 2. Síntesis de 3-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ona (Intermedio 6)



[0160] En atmósfera de N₂, se agregó una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (2,05 g, 9,45 mmol), Intermedio 5 (1,25 g, 4,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (192 mg, 0,24 mmol) y Na₂CO₃ (751 mg, 7,09 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (7,5 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. Se concentró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con EA. Las capas de EA combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE=1/1 para dar el compuesto del título como un aceite (200 mg, 13% de rendimiento). MS (ES+) C₁₂H₁₀ClF₃N₄O requiere: 318, encontrado: 319 [M+H]⁺.

[0161] Paso 3. Síntesis de (R)-3-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol y (S)-3-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol (Intermedio 7 e Intermedio 8)

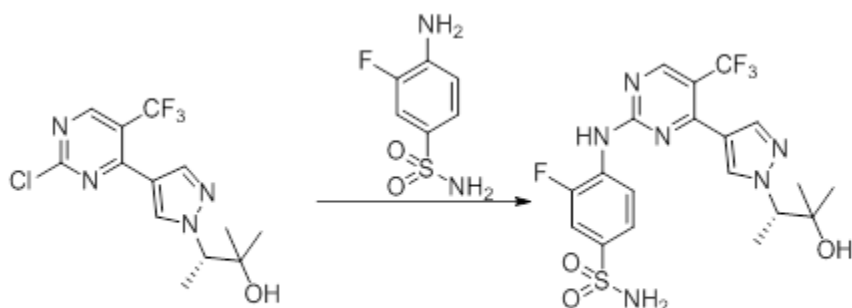


[0162] A 0°C, a una mezcla del Intermedio 6 (800 mg, 2,51 mmol) en THF (5 ml) se le agregó MeMgBr (3 M, 2 ml, 6 mmol) y la reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado a 0°C y la mezcla resultante se extrajo con EA. Las capas de EA combinadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE=2/1 para dar 3-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol. MS (ES+) C₁₃H₁₄ClF₃N₄O requiere: 334, encontrado: 335 [M+H]⁺. Este producto racémico se separó mediante SFC quiral, Columna: AD 20*250 mm, 10 um (Daicel), Temperatura de la columna: 35 °C Fase móvil: CO₂ / MeOH (metanol amoniaco al 0,2%) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, para producir el pico 1, Intermedio 7, 214 mg, (R)-3-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol o (S)-3-(4-(2-cloro-5-

(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol.

[0163] Una elución adicional proporcionó el pico 2, Intermedio 8, 200 mg, como un sólido blanco, (S)-3-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol o (R)-3-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol.

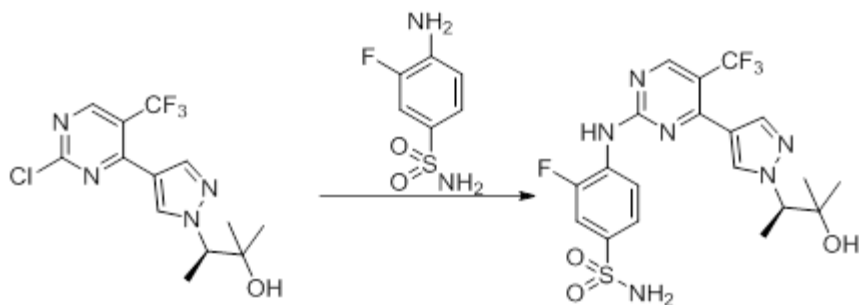
- 5 **[0164]** Paso 4. Síntesis de (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 6)



Intermedio 8

- 10 **[0165]** El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 80,2 mg, rendimiento del 27 %, a partir del Intermedio 8 y 4-amino-3-fluorobenceno-1-sulfonamida siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_3S$ requiere: 488, encontrado: 489 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

- 15 **[0166]** Ejemplo 7. (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

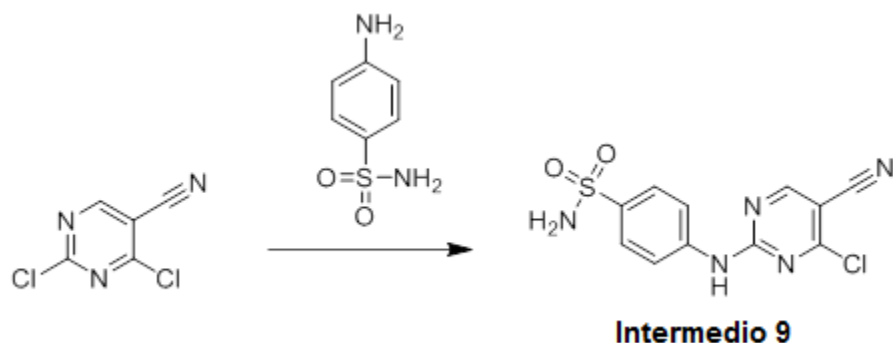


Intermedio 7

[0167] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 68,2 mg, rendimiento del 22%, a partir del Intermedio 7 y 4-amino-3-fluorobenceno-1-sulfonamida siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_3S$ requiere: 488, encontrado: 489 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

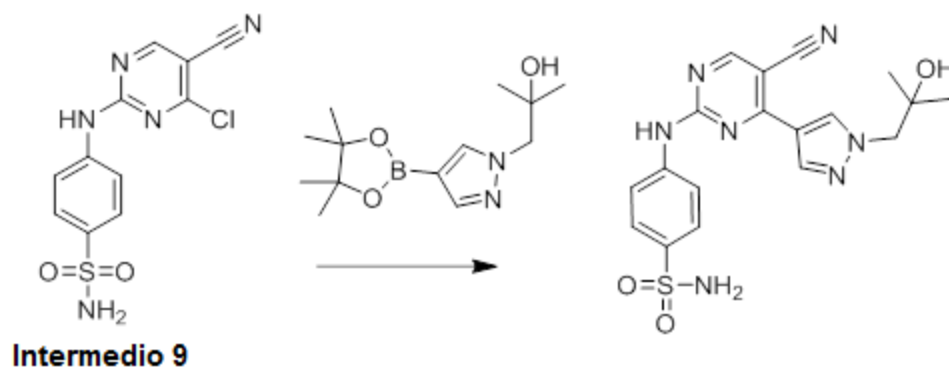
[0168] Ejemplo 8. 4-((5-ciano-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0169] Paso 1. Síntesis de 4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



[0170] A una mezcla de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonitrilo (10,0 g, 57,5 mmol) y 4-aminobencenosulfonamida (9,90 g, 57,5 mmol) en IPA (100 ml) se le agregó DIPEA (11,1 g, 86,2 mmol) en una parte a 25°C. La mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto bruto combinado se purificó mediante HPLC preparativa (condición ácida) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g) como un sólido amarillo.

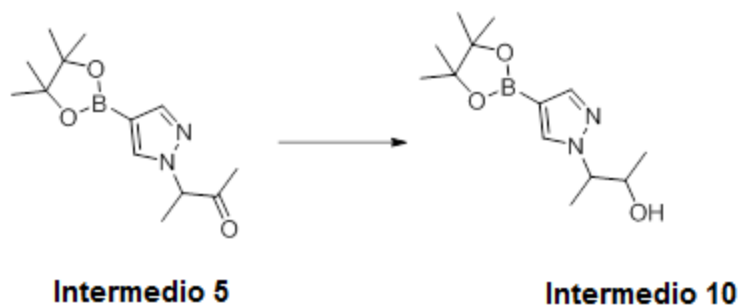
[0171] Paso 2. Síntesis de 4-((5-ciano-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 8)



[0172] A una mezcla del Intermedio 9 (74,3 mg, 0,240 mmol) en DMF (3,0 ml) se le agregó 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (95,7 mg, 0,360 mmol), Cs_2CO_3 (312 mg, 0,960 mmol), H_2O (0,5 ml) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12,0 μmol) en atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas) para dar el compuesto del título (36,8 mg, 37 %). MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ requiere: 413,5, encontrado: 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,59 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 2H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,18 (s, 2H), 4,77 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,05 (s, 6H).

[0173] Ejemplo 9. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3S)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3R)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3S)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3R)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

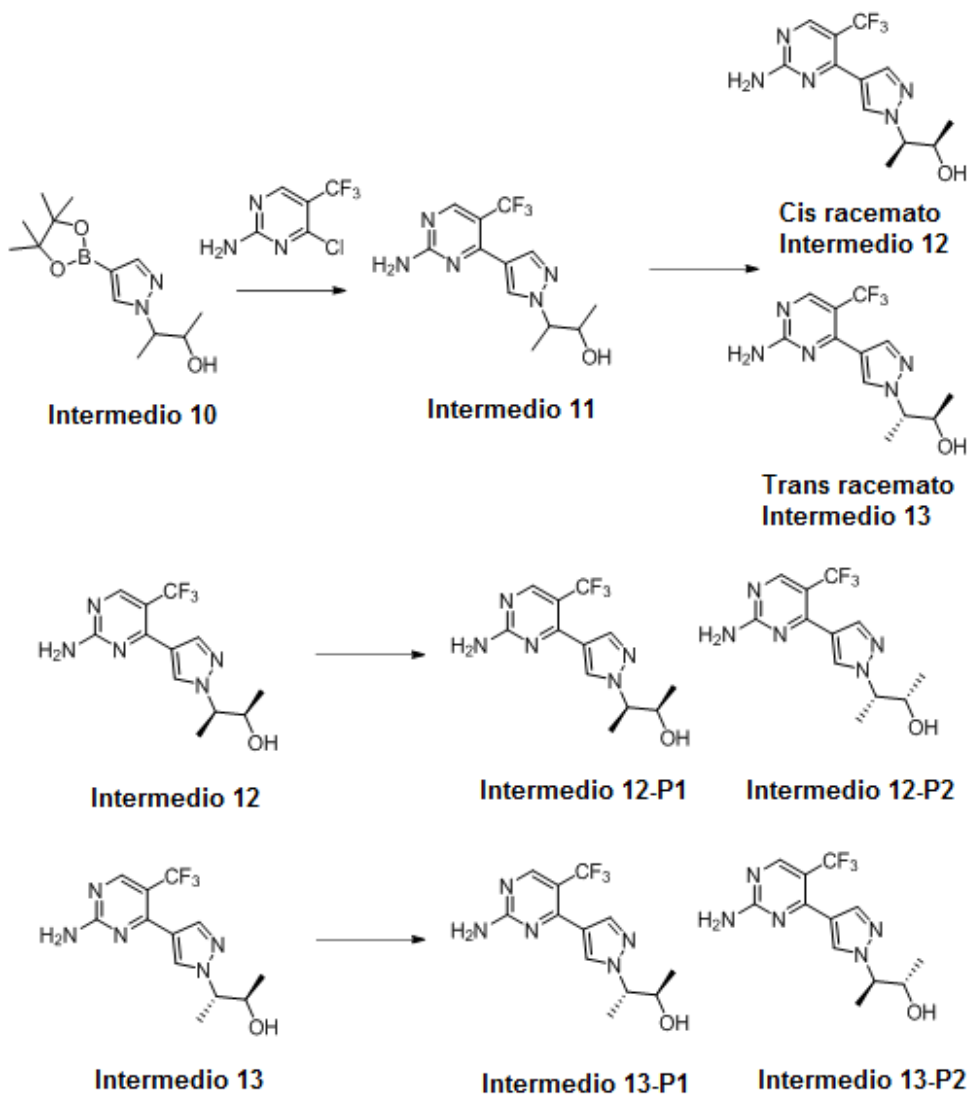
[0174] Paso 1. Síntesis de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (Intermedio 10)



[0175] A una solución del Intermedio 5 (2 g, 7,57 mmol) en MeOH (20 ml) se le agregó NaBH_4 (427 mg, 11,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. LCMS indicó la finalización de la reacción. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con PE/EA (1/1) para brindar el compuesto del título (1,2 g, 59% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ES+) $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_3$ requiere: 266, encontrado: 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0176] Paso 2. Síntesis de (2R,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol, (2S, 3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol, (2R,3S)-3-

(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol y (2S,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (Intermedios 12-P1, 12-P2, 13-P1 y 13-P2)



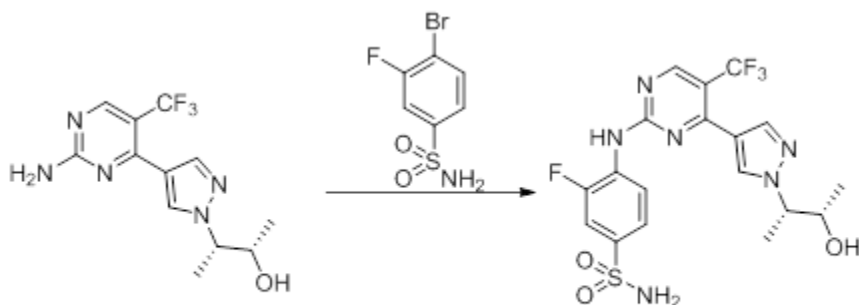
[0177] Una mezcla del Intermedio 10 (1 g, 3,75 mmol), 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (740 mg, 3,75 mmol), Na₂CO₃ (1,09 g, 11,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (275 mg, 375 μmol) en dioxano (15 ml) y H₂O (4 ml) se agitó a 90°C durante la noche en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/1) y luego mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar 3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (800 mg, rendimiento 71 %). Este producto (800 mg) se separó mediante HPLC quiral para dar el Pico 1, Intermedio 12, cis-rac-(2R,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (280 mg) trans-rac-(2R,3S)-3-(4-(2-amino-5-

(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol y Pico 2, Intermedio 13, trans-rac-(2R,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o cis-rac-(2R,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (350 mg).

[0178] El intermedio 12 (280 mg) se separó mediante SFC quiral (Columna: IG 20*250 mm, 10 μ m (Daicel); Temperatura de la columna: 35 °C; Fase móvil: CO₂/MeOH (0,2 % metanol amoníaco) = 80/20; Velocidad de flujo: 100 g/min para proporcionar el Intermedio 12-P1 (110 mg), (2R,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2S,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2R,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2S,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol e intermedio 12-P2 (100 mg), (2S,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2R,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2R,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2S,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol como un sólido blanco.

[0179] Intermedio 13 (350 mg) se separó mediante SFC quiral (Columna: IG 20*250 mm, 10 μ m (Daicel); Temperatura de la columna: 35 °C; Fase móvil: CO₂/MeOH (0,2 %Metanol Amoníaco) = 80/20; velocidad de flujo: 100 g/min para proporcionar el Intermedio 13-P1 (140 mg), (2R,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2S,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2R,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2S,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol e intermedio 13-P2 (190 mg), (2S,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2R,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2R,3R)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol o (2S,3S)-3-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₂H₁₄F₃N₅O requiere: 301, encontrado: 302 [M+H]⁺.

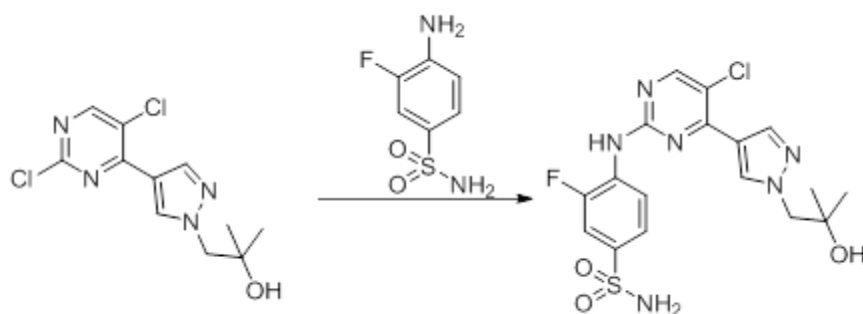
[0180] Paso 3. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 9)



Intermedio 12-P2

[0181] Una mezcla de Intermedio 12-P2 (100 mg, 331 μmol), 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (84,0 mg, 331 μmol), acetato de potasio (97,4 mg, 993 μmol) y BrettPhos Pd G4 (50,8 mg, 33,1 μmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 90°C durante la noche en N_2 . La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (5/1) y luego mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el producto del título (29,6 mg, rendimiento del 18 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 474, encontrado: 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

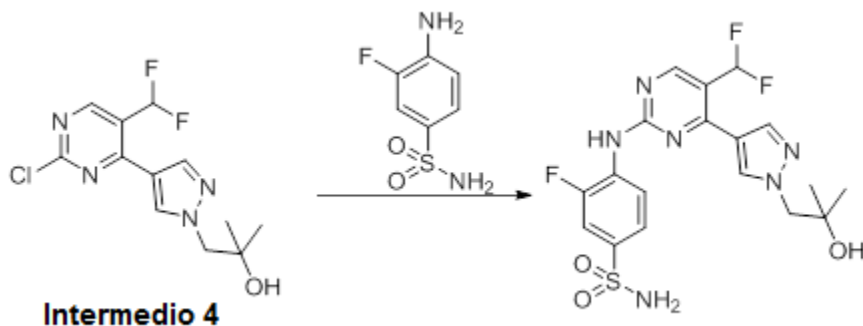
[0182] Ejemplo 10. 4-((5-cloro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida



Intermedio 2

[0183] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 23,6 mg, rendimiento del 8 %, a partir del Intermedio 2 y 4-amino-3-fluorobencenosulfonamida, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClFN}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 440, encontrado: 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,63 (br. s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,41 (br.s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,10 (s, 6H).

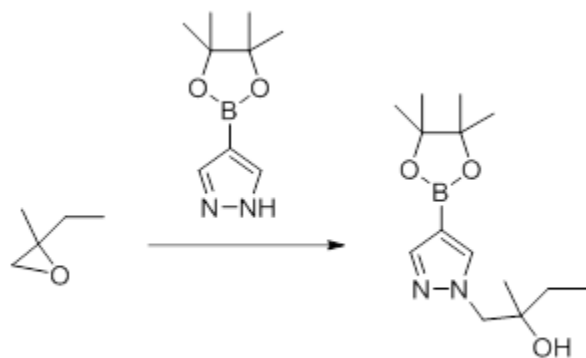
[0184] Ejemplo 11. 4-((5-(difluorometilo)-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida



[0185] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 156,8 mg, rendimiento del 19 %, a partir del Intermedio 4 y 4-amino-3-fluorobenzenosulfonamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) C₁₈H₁₉F₃N₆O₃S requiere: 456, encontrado: 457 [M+H]⁺. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,84 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 53,6 Hz), 4,79 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,09 (s, 6H).

[0186] Ejemplo 12. (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzenosulfonamida o (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzenosulfonamida

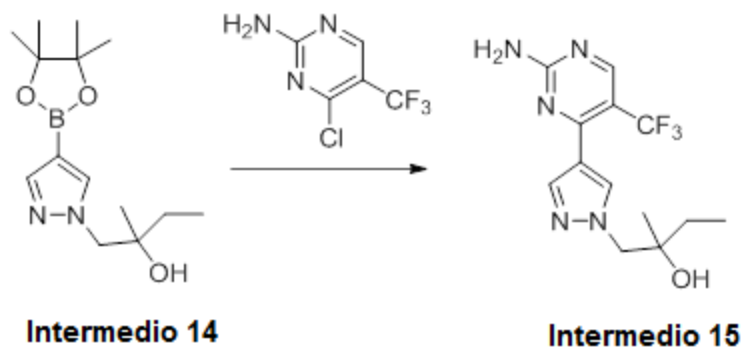
[0187] Paso 1. Síntesis de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)butan-2-ol (Intermedio 14)



Intermedio 14

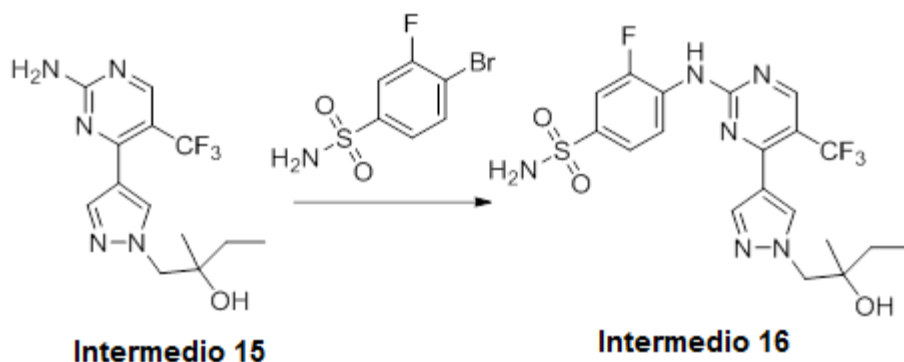
[0188] Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (400 mg, 2,05 mmol), 2-etil-2-metiloxirano (220 mg, 2,05 mmol) y Cs₂CO₃ (2,02 g, 6,16 mmol) en NMP (10 ml) se calentó a 120°C bajo irradiación con microondas durante 30 min, LCMS mostró ~75 % de producto, la mezcla de reacción resultante se usó en el siguiente paso directamente. MS (ES+) C₁₄H₂₅BN₂O₃ requiere: 280, encontrado: 281[M+H]⁺.

[0189] Paso 2. Síntesis de 1-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol (Intermedio 15)



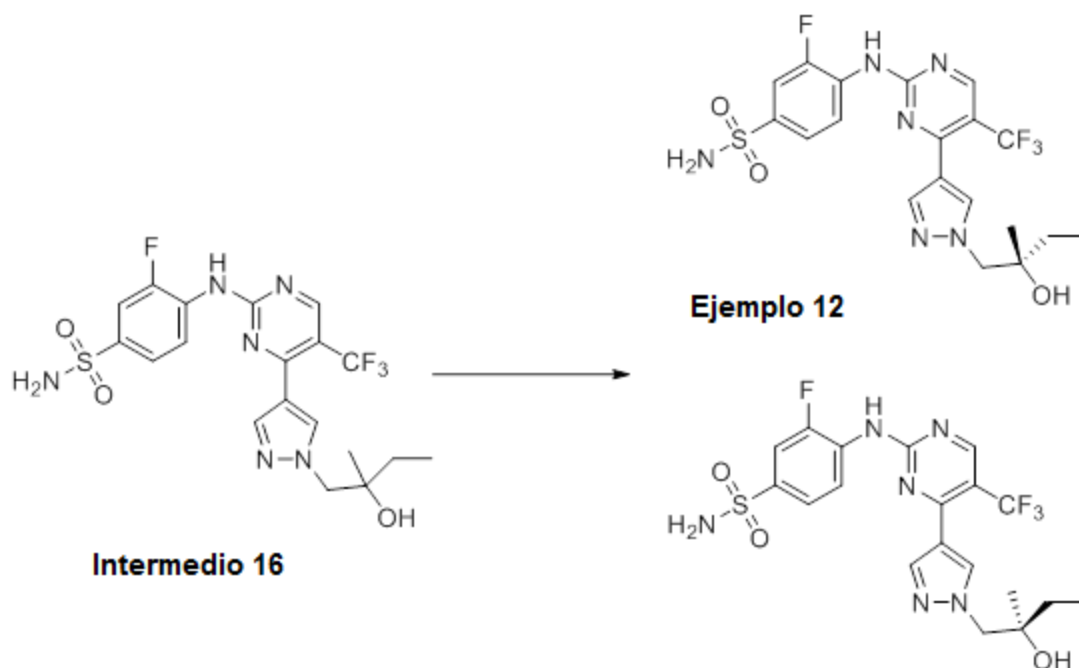
[0190] A la mezcla de reacción de la Paso 1 (Intermedio 14) se le agregó 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (404 mg, 2,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0,05 mmol), Cs₂CO₃, dioxano (3 ml) y H₂O (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (1/20) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 39 %)

[0191] Paso 3. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Intermedio 16)



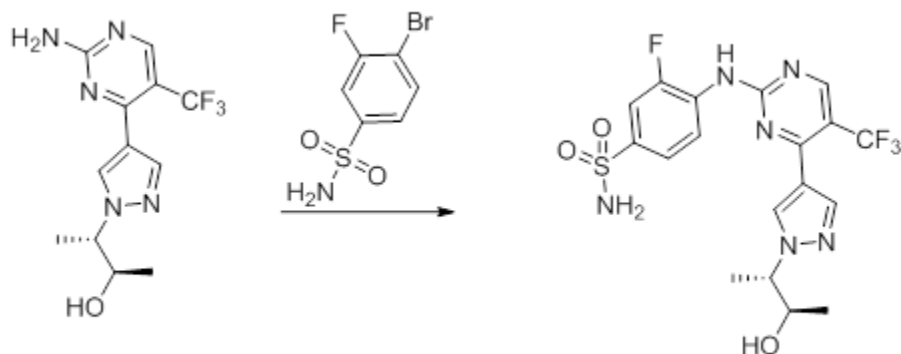
[0192] Una mezcla de Intermedio 15 (250 mg, 0,79 mmol), 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (201 mg, 792 μmol), acetato de potasio (232 mg, 2,37 mmol) y BrettPhos Pd G4 en dioxano (5 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas en N₂. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (1/10) y luego mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el producto del título (180 mg).

[0193] Paso 4. Síntesis de (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)piimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 12)



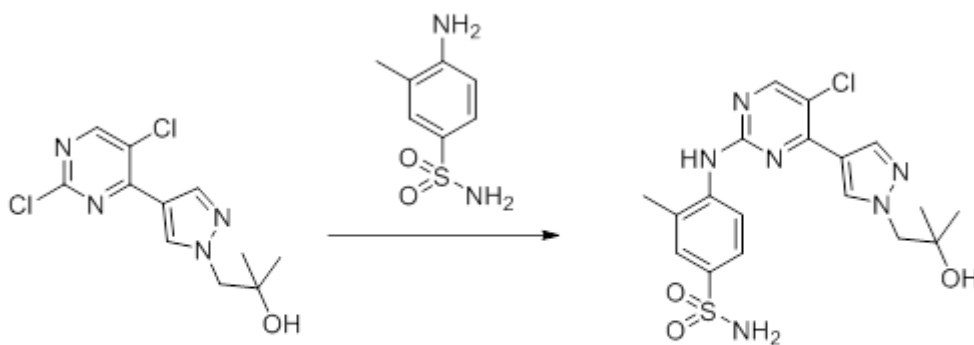
[0194] El intermedio 16 (180 mg) se separó mediante SFC quiral (Columna: AD-H 20*250 mm, 10 um (Daicel); Temperatura de la columna: 35 °C; Fase móvil: CO₂ / IPA (1% metanol amoniaco) = 80 /20; Velocidad de flujo: 80 g/min para proporcionar el Pico 1, Ejemplo 12 (73,2 mg, 19 % de rendimiento). MS (ES+) C₁₉H₂₀F₄N₆O₃S requiere: 488, encontrado: 489 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,34 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,00 (s, 3H) , 0,87 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

[0195] Ejemplo 13. 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

**Intermedio 13-P1**

[0196] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 72 mg, rendimiento del 32 %, a partir del Intermedio 13-P1 y 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, paso 3. MS (ES+) $C_{18}H_{18}F_4N_6O_3S$ requiere: 474, encontrado: 475 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

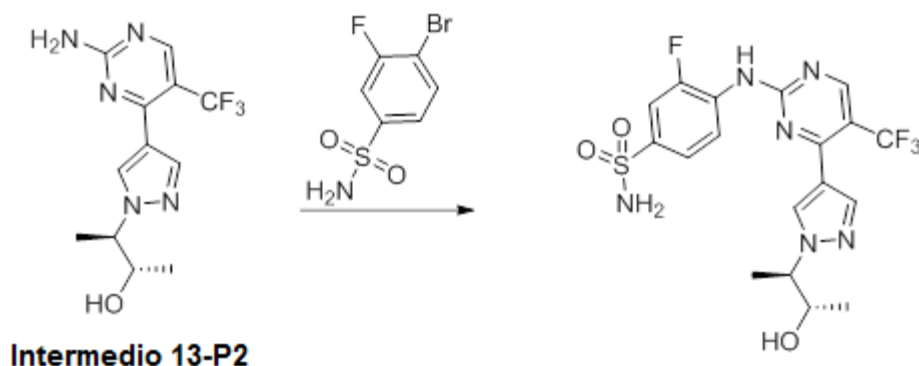
[0197] Ejemplo 14. 4-((5-cloro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-metilbencenosulfonamida

**Intermedio 2**

[0198] Una mezcla de 4-amino-3-metilbenceno-1-sulfonamida (30 mg, 161 μ mol) y el Intermedio 2 (50,8 mg, 177 μ mol) en IPA (6 ml) y TsOH (55,4 mg, 322 μ mol) se agitó a 120°C durante dos días. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (2,1 mg, 2% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{18}H_{21}ClN_6O_3S$ requiere: 436, encontrado: 437 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,23(br.s, 2H), 4,80 (br.s, 1H),

4,12 (s, 2H), 2,33(s, 3H), 1,09 (s, 6H).

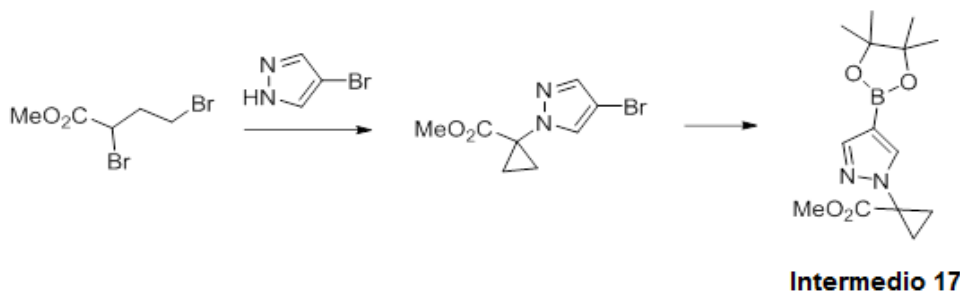
[0199] Ejemplo 15: 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3S)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3R)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3R)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3S)-3-hidroxiбутан-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



[0200] El compuesto del título se obtuvo, 96,2 mg, rendimiento del 47 %, como un sólido blanco, a partir del Intermedio 13-P2 y 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, paso 3. MS (ES+) $C_{18}H_{18}F_4N_6O_3S$ requiere: 474, encontrado: 475 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

[0201] Ejemplo 16: 3-fluoro-4-((4-(1-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0202] Paso 1. Síntesis de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (Intermedio 17)

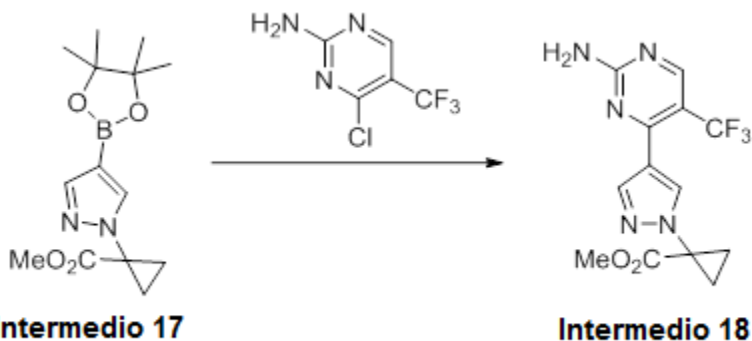


[0203] A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (1 g, 6,80 mmol) en DMF anhidra a 0°C se le agregó

NaH (326 mg, 13,6 mmol) seguido de 2,4-dibromobutanoato de metilo (1,94 g, 7,48 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/1) para proporcionar 1-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (700 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco.

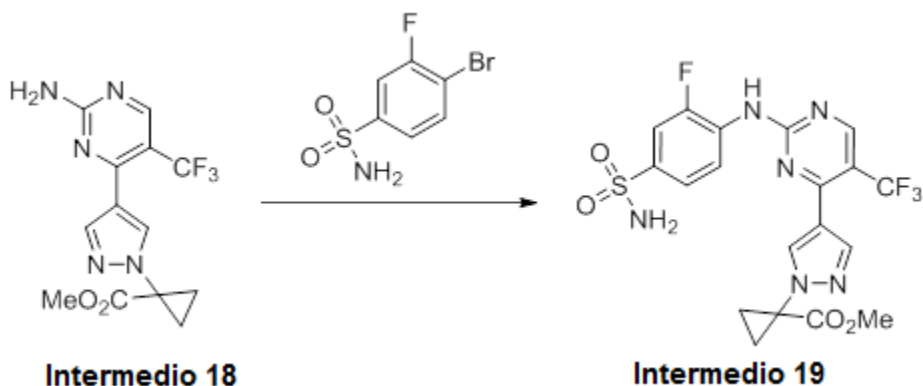
[0204] Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,08 g, 4,27 mmol), 1-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (700 mg, 2,85 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (417 mg, 570 μmol) y KOAc (559 mg, 5,7 mmol) se agitó a 100°C durante la noche en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/1) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, rendimiento del 84%) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) C₁₄H₂₁BN₂O₄ requiere: 292, encontrado: 293[M+H]⁺.

[0205] Paso 2. Síntesis de 1-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (Intermedio 18)



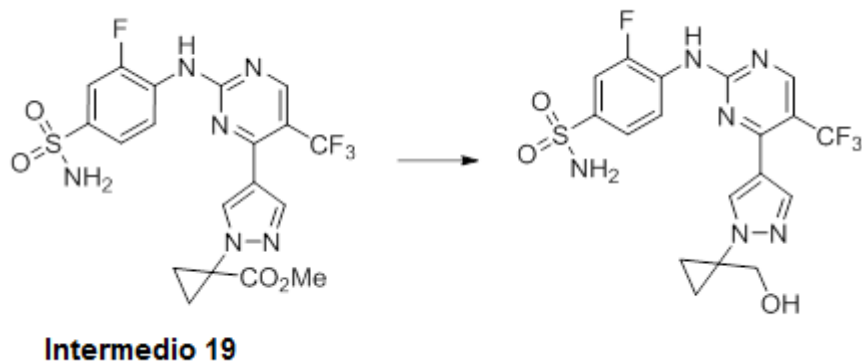
[0206] Una mezcla de 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (403 mg, 2,04 mmol), Intermedio 17 (400 mg, 1,36 mmol), Na₂CO₃ (288 mg, 2,7 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (199 mg, 272 μmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (5 ml) se agitó a 80°C durante la noche en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (5 %) para proporcionar el compuesto del título (203 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) C₁₃H₁₂F₃N₅O₂ requiere: 327, encontrado: 328 [M+H]⁺.

[0207] Paso 3. Síntesis de 1-(4-(2-((2-fluoro-4-sulfamoilfenil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (Intermedio 19)



[0208] Una mezcla de Intermedio 18 (200 mg, 611 μmol), 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (232 mg, 916 μmol), BrettPhos Pd G4 (100 mg) y KOAc (119 mg, 1,22 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (5 %) para proporcionar el compuesto del título (71 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ requiere: 500, encontrado: 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0209] Paso 4. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 16)

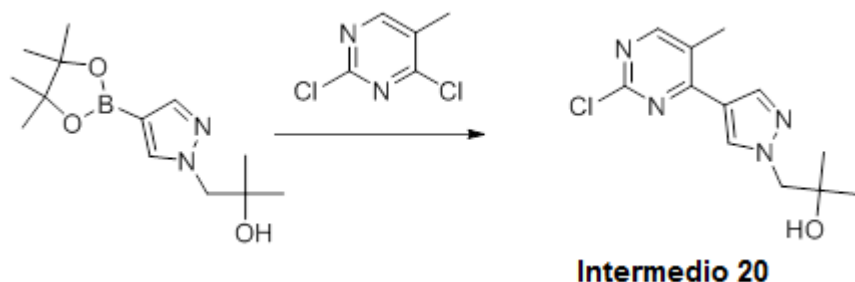


[0210] A una solución del Intermedio 19 (60 mg, 119 μmol) en THF/EtOH (v/v=1:1, 1 ml) se le agregó LiBH_4 (25,9 mg, 1,19 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (5,6 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 472, encontrado: 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 5,10 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,24-1,05 (m, 4H).

[0211] Ejemplo 17. Síntesis de 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-

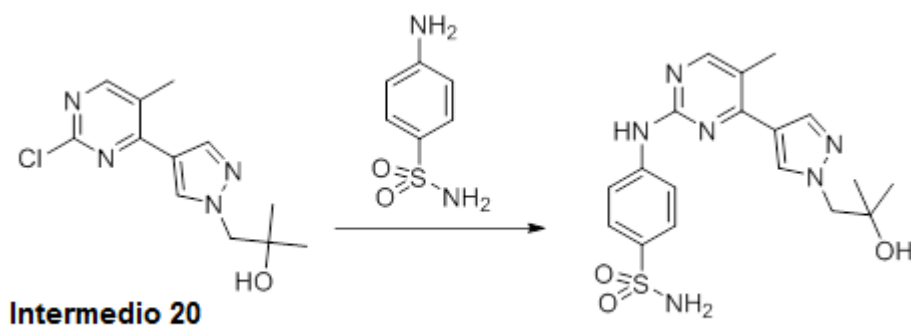
il)amino)bencenosulfonamida

[0212] Paso 1. Síntesis de 1-(4-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 20)



5 **[0213]** El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 170 mg, rendimiento del 85 %, a partir de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol y 2,4,5-tricloropirimidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, paso 1. MS (ES+) $C_{11}H_{12}Cl_2N_4O$ requiere: 266, encontrado: 267 $[M+H]^+$.

10 **[0214]** Paso 2. Síntesis de 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 17)

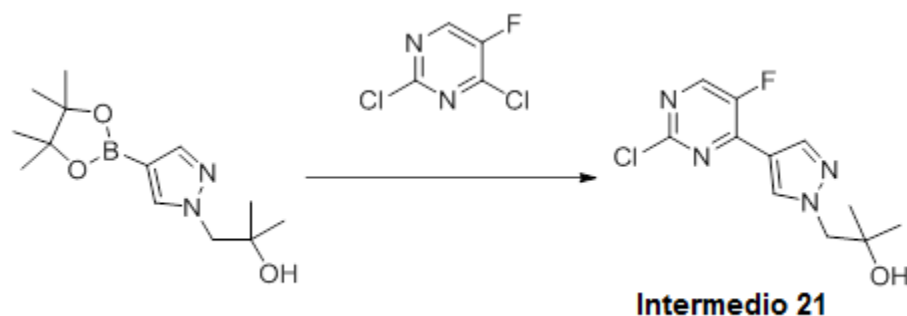


15 **[0215]** A una mezcla del Intermedio 20 (160 mg, 599 μ mol) y 4-aminobencenosulfonamida (123 mg, 718 μ mol) en IPA (5 ml) se le agregó TsOH (204 mg, 1,19 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (76,3 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{18}H_{22}N_6O_3S$ requiere: 402, encontrado: 403 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,85 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 11 (s, 6H).

20 **[0216]** Ejemplo 18. 4-((5-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

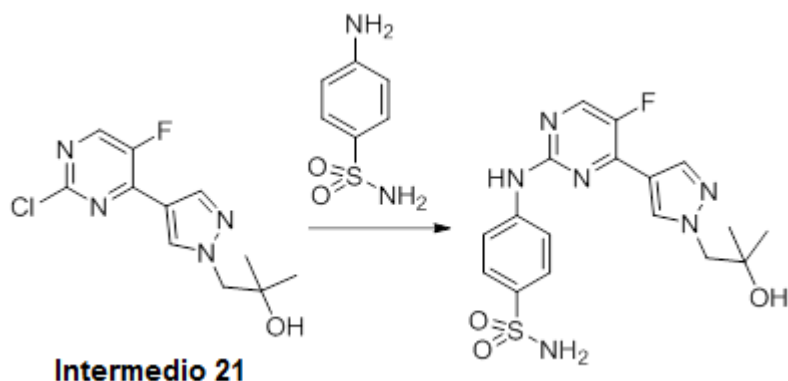
[0217] Paso 1. Síntesis de 1-(4-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

(Intermedio 21)



[0218] Se obtuvo el compuesto del título, 200 mg, rendimiento del 62 %, a partir de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, paso 1. MS (ES+) $C_{11}H_{12}ClF_2N_4O$ requiere: 270, encontrado: 271 $[M+H]^+$.

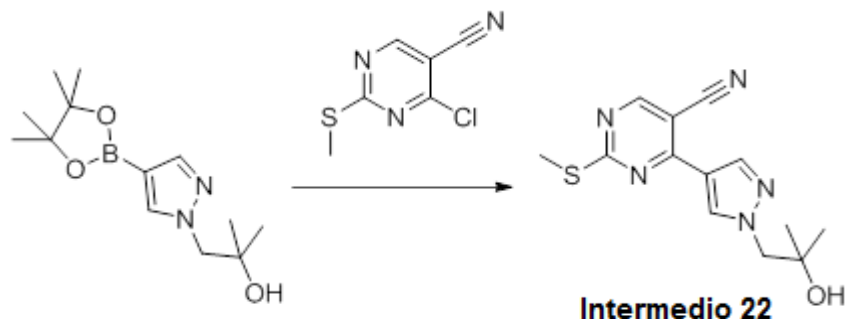
[0219] Paso 2. 4-((5-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 18)



[0220] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 15,1 mg, 10 % de rendimiento, a partir del Intermedio 21 y 4-aminobencenosulfonamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $C_{17}H_{19}FN_6O_3S$ requiere: 406, encontrado: 407 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,59 (s, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,39 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,18 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,10 (s, 6H).

[0221] Ejemplo 19. 4-((5-ciano-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida

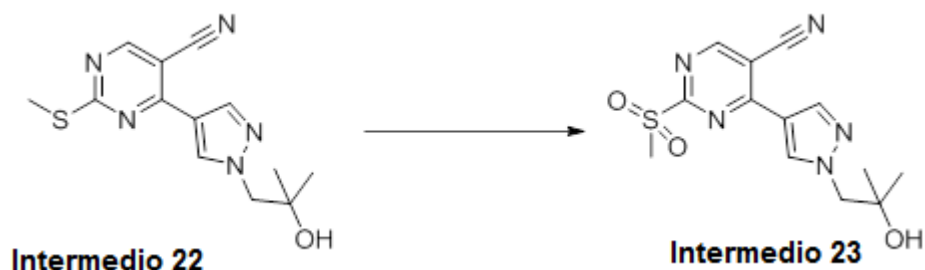
[0222] Paso 1. Síntesis de 4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo (Intermedio 22)



[0223] Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, 400 mg, rendimiento del 85 %, a partir de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, paso

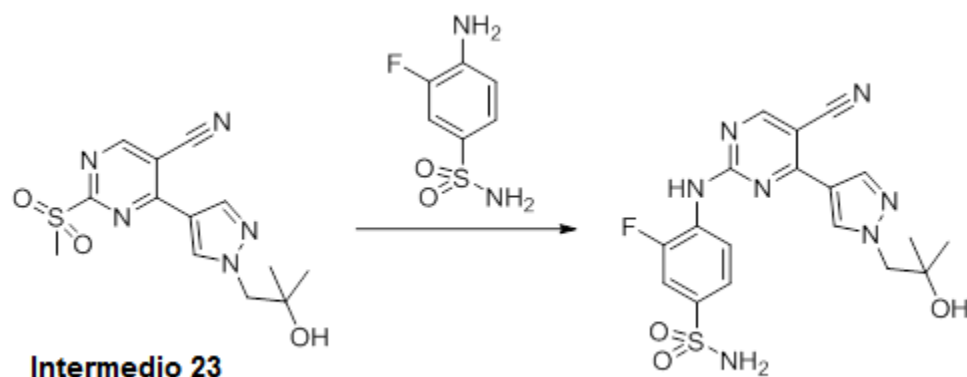
5 1. MS (ES⁺) C₁₃H₁₅N₅OS requiere: 289, encontrado: 290 [M+H]⁺.

[0224] Paso 2. Síntesis de 4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfonil)pirimidina-5-carbonitrilo (Intermedio 23)



10 **[0225]** A una mezcla del Intermedio 22 (400 mg, 1,38 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó m-CPBA (477 mg, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (5/1) para proporcionar el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₁₃H₁₅N₅O₃ requiere: 321, encontrado: 322[M+H]⁺.

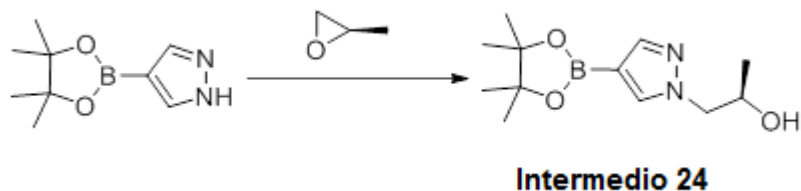
15 **[0226]** Paso 3. Síntesis de 4-((5-ciano-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida (Ejemplo 19)



[0227] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 23,6 mg, rendimiento del 22 %, a partir del Intermedio 23 y 4-amino-3-fluorobencenosulfonamida, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $C_{18}H_{18}FN_7O_3S$ requiere: 431, encontrado: 432 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,96 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,09 (s, 6H).

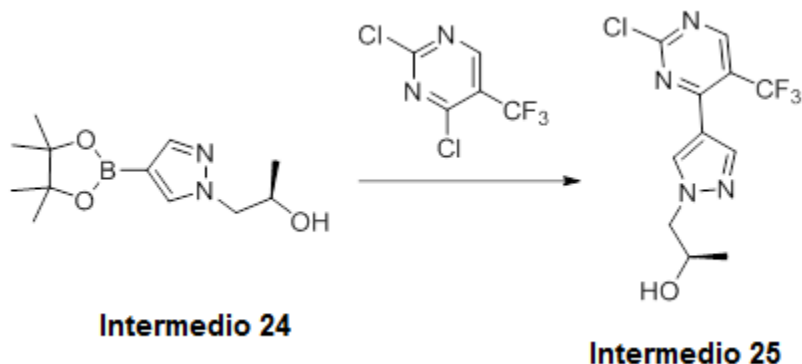
[0228] Ejemplo 20. (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0229] Paso 1. Síntesis de (R)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H)-pirazol-1-il propan-2-ol (Intermedio 24)



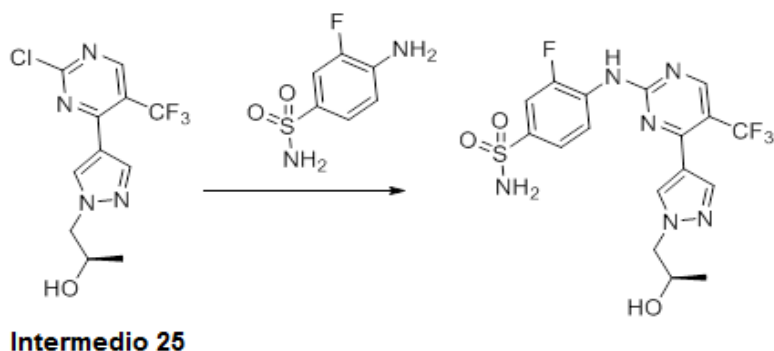
[0230] Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 5,15 mmol), (2R)-2-metiloxirano (448 mg, 7,72 mmol) y Cs_2CO_3 (5,01 g, 15,4 mmol) en ACN (15 ml) se agitó a 80°C durante la noche bajo N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (1/1) para proporcionar el compuesto del título (800 mg rendimiento del 62%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{12}H_{21}BN_2O_3$ requiere: 252, encontrado: 253 $[M+H]^+$.

[0231] Paso 2. Síntesis de (2R)-1-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (Intermedio 25)



[0232] Una mezcla del Intermedio 24 (500 mg, 1,98 mmol) y 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (642 mg, 2,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (72,6 mg, 99,0 μmol) y carbonato de potasio (409 mg, 2,96 mmol) en dioxano (6 ml) y H₂O (1,5 ml) se agitó a 90°C durante la noche en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (1/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg rendimiento del 49%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) C₁₁H₁₀ClF₃N₄O requiere: 306, encontrado: 307 [M+H]⁺.

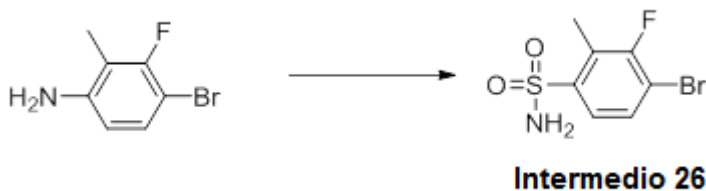
[0233] Paso 3. Síntesis de (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 20)



[0234] A una mezcla del Intermedio 25 (150 mg, 489 μmol) y 4-amino-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (111 mg, 586 μmol) en IPA (8 ml) se agregó TsOH (84,2 mg, 498 μmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas) para dar el compuesto del título (21,8 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₇H₁₆F₄N₆O₃S requiere: 460, encontrado: 461 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 1,05 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

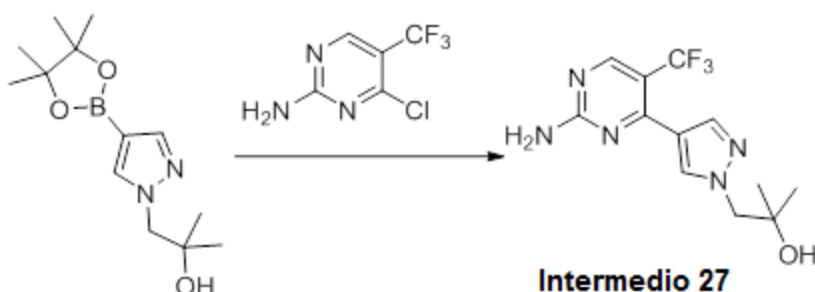
[0235] Ejemplo 21. 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-metilbencenosulfonamida

[0236] Paso 1. Síntesis de 4-bromo-3-fluoro-2-metilbencenosulfonamida (Intermedio 26)



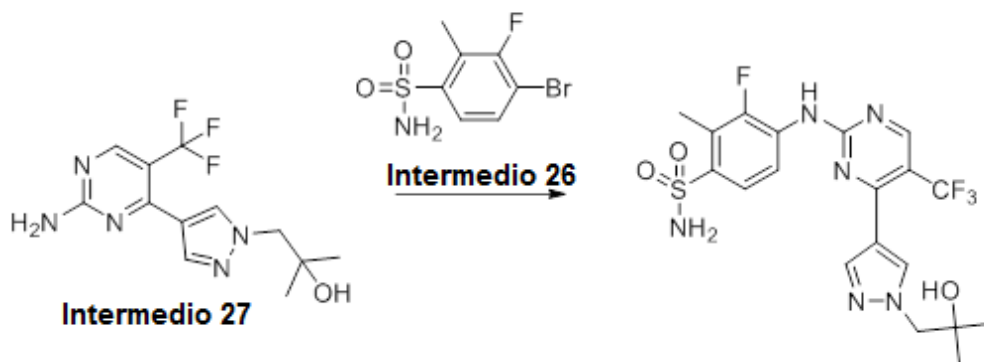
5 **[0237]** A una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (204 mg, 1,00 mmol) en ACN (12 ml) se le agregó AcOH (0,6 ml) y HCl conc. (0,7 ml) a 0°C. Se agregó lentamente nitrito de sodio (82,1 mg, 1,19 mmol) en agua (0,5 ml). Después de agitar durante 20 min a 0°C, se bombeó SO₂ a la mezcla de reacción durante 1,5 h a 0-5°C, y luego se agregó CuCl₂ (159 mg, 1,19 mmol) y se bombeó SO₂ a la mezcla resultante por otra 1 h. Luego la reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se agregó agua fría y la
10 mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se disolvió con DCM y después se agregó lentamente a una solución fría de NH₃/MeOH. Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se concentró. Luego se agregó EA/PE = 1:5 y el sólido resultante se recogió mediante filtración para dar el producto del título (120 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+) C₇H₇BrFNO₂S requiere: 267, encontrado: 268[M+H]⁺.
15

[0238] Paso 2. Síntesis de 1-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 27)



20 **[0239]** El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 1,7 g, rendimiento del 74 %, a partir de 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina y 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, paso 1. MS (ES+) C₁₂H₁₄F₃N₅O requiere: 301, encontrado: 302 [M+H]⁺.

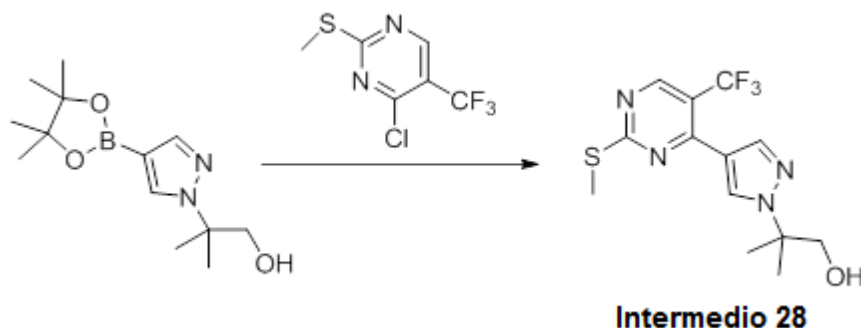
[0240] Paso 2. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 21)



[0241] El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 54,8 mg, rendimiento del 25 %, a partir de 4-bromo-3-fluoro-2-metilbenceno-1-sulfonamida y 1-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, paso 3. MS (ES+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_3S$ requiere: 488, encontrado: 489 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,97 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,49 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,08 (s, 6H).

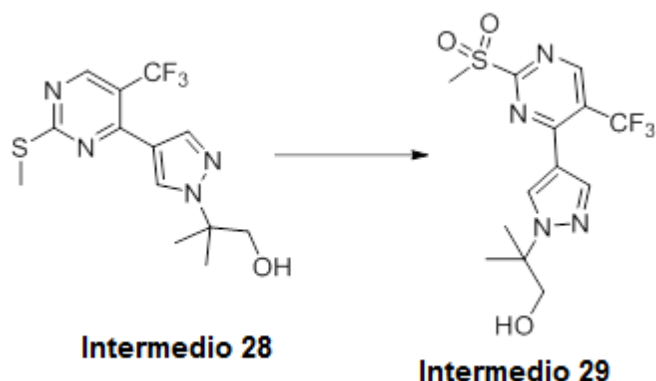
[0242] Ejemplo 22. 3-fluoro-4-((4-(1-(1-hidroxi-2-metilpropil-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0243] Paso 1. Síntesis de 2-metil-2-(4-(2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (Intermedio 28)



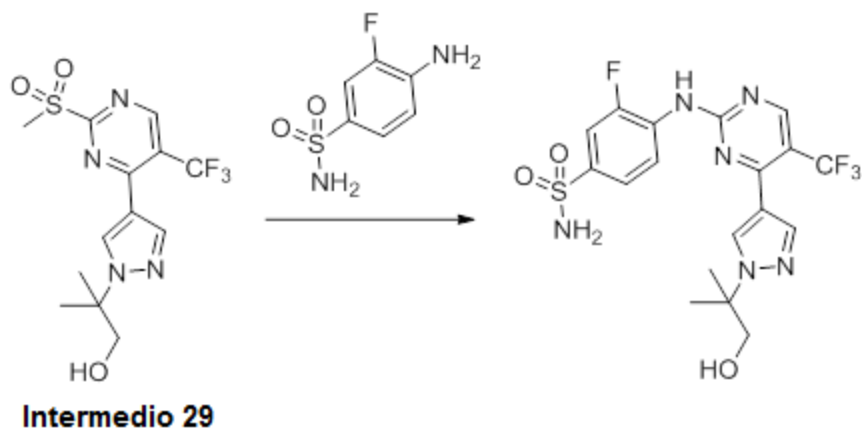
[0244] El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 150 mg, rendimiento del 48 %, a partir de 2-metil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol y 4-cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina luego del procedimiento descrito en el Ejemplo 3, paso 1. MS (ES+) $C_{13}H_{15}F_3N_4OS$ requiere: 332, encontrado: 333 $[M+H]^+$.

[0245] Paso 2. Síntesis de 2-metil-2-(4-(2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol (Intermedio 29)



[0246] A una mezcla del Intermedio 28 (150 mg, 451 μmol) en DCM (20,0 ml) se le agregó m-CPBA (155 mg, 902 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (5/1) para proporcionar el compuesto del título (135 mg, rendimiento del 79%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ requiere: 364, encontrado: 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

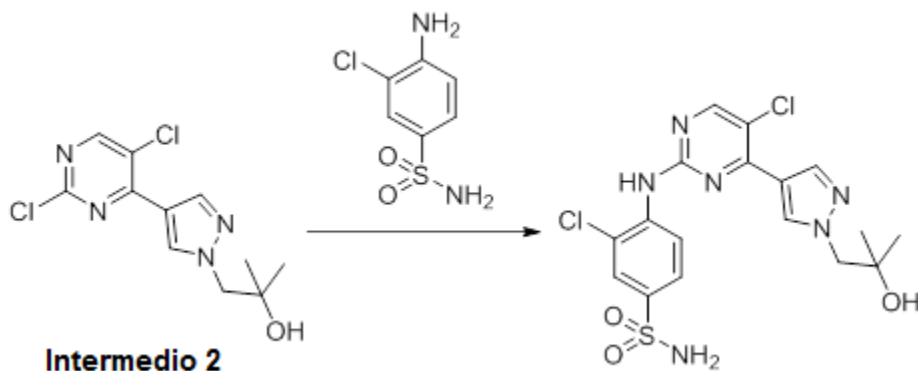
[0247] Paso 3. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 22)



[0248] A una mezcla del Intermedio 29 (90 mg, 247 μmol) y 4-amino-3-fluorobencenosulfonamida (51 mg, 271 μmol) en IPA (10,0 ml) se le agregó TsOH (4 mg, 24 μmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (4,9 mg, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 474, encontrado: 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,61 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

[0249] Ejemplo 23. 3-cloro-4-((5-cloro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-

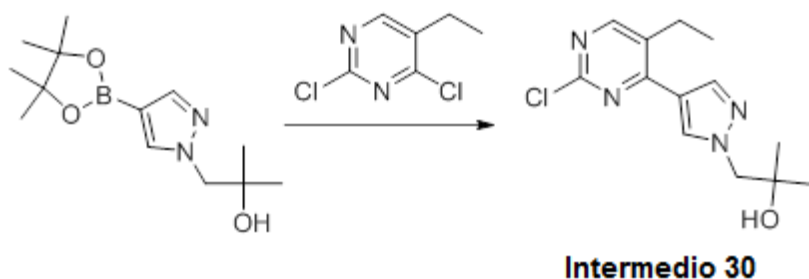
il)amino)bencenosulfonamida



[0250] A una mezcla de 4-amino-3-clorobenceno-1-sulfonamida (70 mg, 338 μmol) y el Intermedio 2 (97,0 mg, 338 μmol) en IPA (6 ml) se agregó TsOH (116 mg, 676 μmol), luego la mezcla se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (18,4 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 456, encontrado: 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,43(s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,09 (s, 6H).

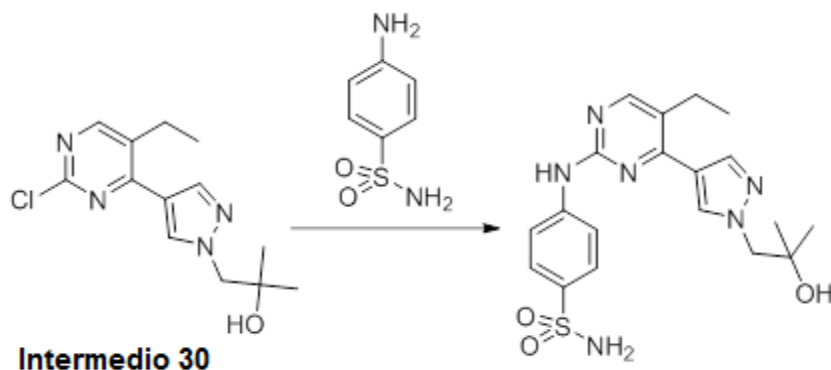
[0251] Ejemplo 24. 4-((5-etil-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0252] Paso 1. Síntesis de 1-(4-(2-cloro-5-etilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 30)



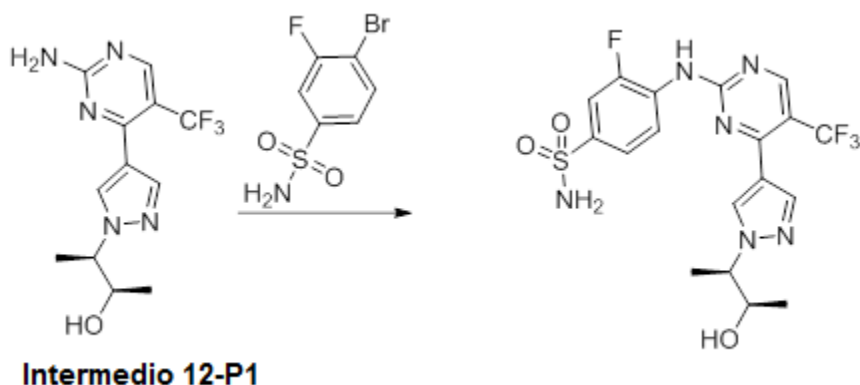
[0253] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 163 mg, rendimiento del 84 % a partir de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol y 2,4-dicloro-5-etilpirimidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, paso 1. MS (ES+) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}$ requiere: 280, encontrado: 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0254] Paso 2. 4-((5-etil-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 24)



[0255] A una mezcla del Intermedio 30 (140 mg, 498 μmol) y 4-aminobencenosulfonamida (102 mg, 597 μmol) en IPA (5 ml) se le agregó TsOH (171 mg, 996 μmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (74,6 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 416, encontrado: 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,12 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,11 (s, 6H).

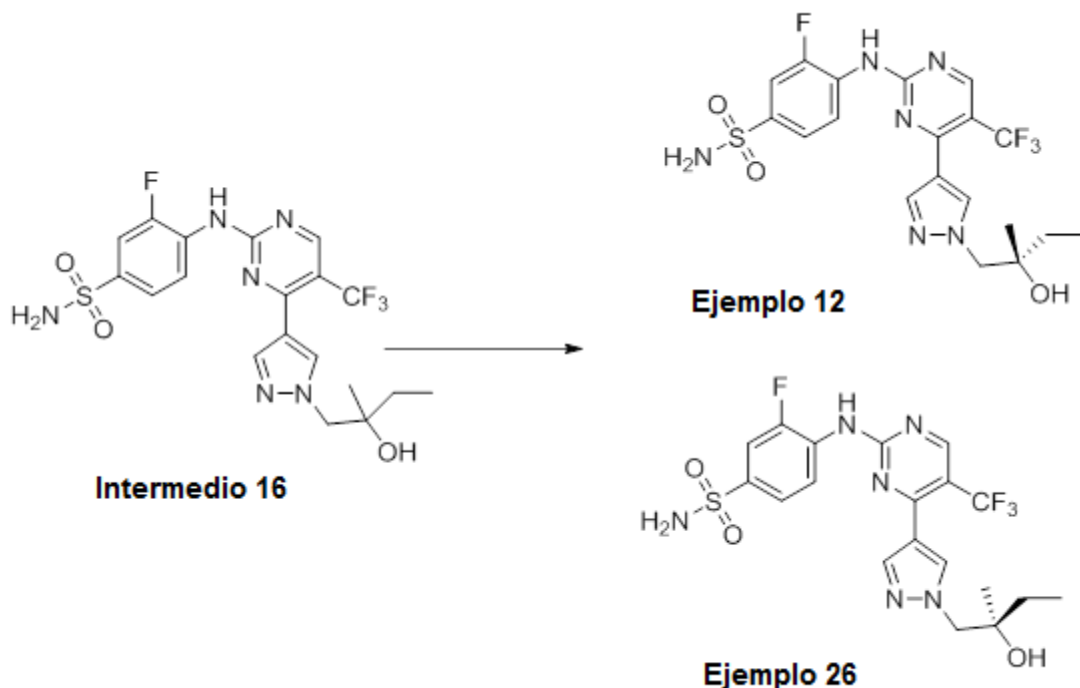
[0256] Ejemplo 25. 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2R,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((4-(1-((2S,3R)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



[0257] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 43,5 mg, rendimiento del 25 %, a partir del Intermedio 12-P1 y 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, paso 3. MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 474, encontrado: 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-}$

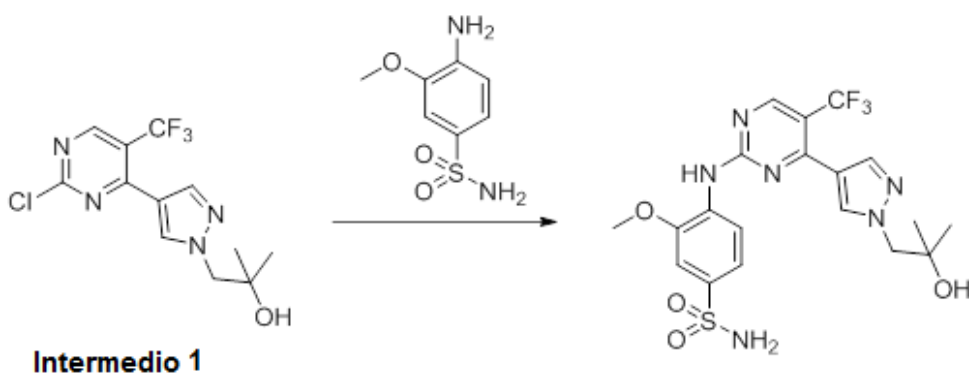
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,09 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

[0258] Ejemplo 26. (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o (R)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



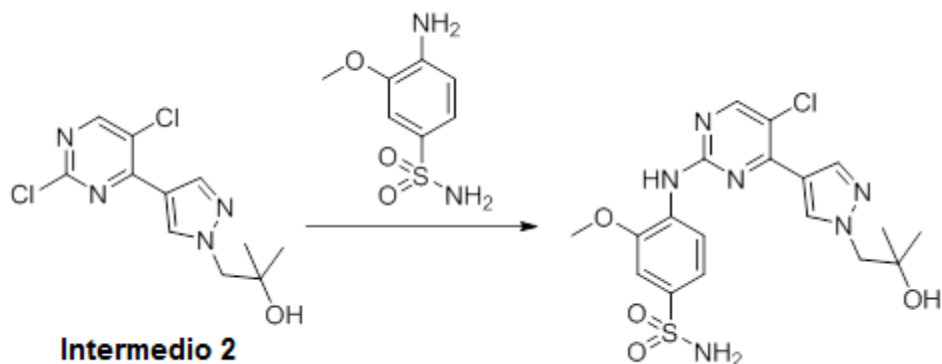
[0259] Intermedio 16 (180 mg) se separó por SFC quiral (Columna: AD-H 20*250mm, 10um (Daicel); temperatura de la columna: 35 °C; Fase móvil: CO₂ / IPA (1% Metanol amoníaco) = 80/20; velocidad de flujo: 80 g/min para proporcionar el Pico 1, Ejemplo 12 (73,2 mg, 19 % de rendimiento) y Pico 2, Ejemplo 26 (70,8 mg, 18 % de rendimiento). MS (ES+) C₁₉H₂₀F₄N₆O₃S requiere: 488, encontrado: 489 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,11 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,34 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,00 (s, 3H), 0,87 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

[0260] Ejemplo 27. 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)3-metoxibencenosulfonamida



[0261] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 52,3 mg, rendimiento del 34%, a partir del Intermedio 1 y 4-amino-3-metoxibencenosulfonamida, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES⁺) C₁₉H₂₁F₃N₆O₄S requiere: 486, encontrado: 487 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,10 (s, 6H).

[0262] Ejemplo 28. 4-((5-cloro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibencenosulfonamida



[0263] Una mezcla de 4-amino-3-metoxibenceno-1-sulfonamida (100 mg, 494 μmol), Intermedio 2 (184 mg, 642 μmol) y TsOH (170 mg, 988 μmol) en dioxano (6 ml) se agitó a 120 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (16,7 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₈H₂₁ClN₆O₄S requiere: 452, encontrado: 453 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,11 (s, 6H).

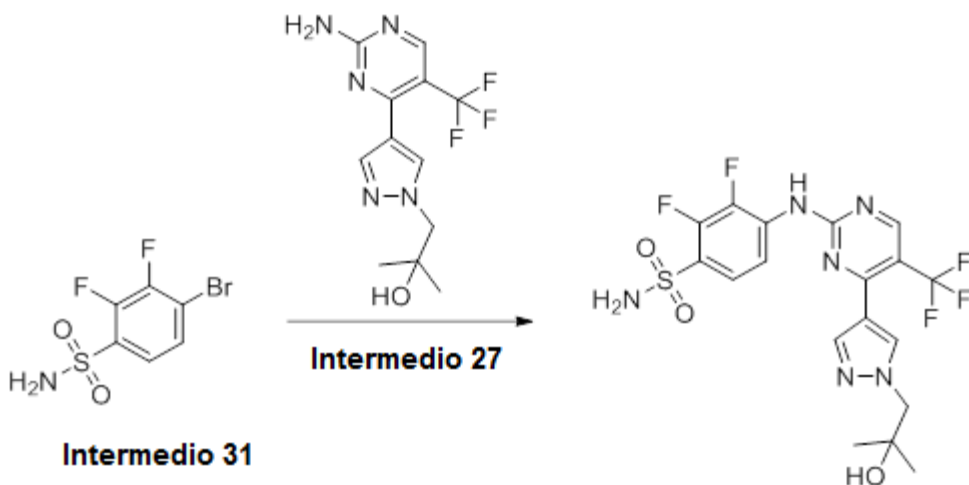
[0264] Ejemplo 29. Síntesis de 2,3-difluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0265] Paso 1. Síntesis de 4-bromo-2,3-difluorobencenosulfonamida (Intermedio 31)



[0266] A una solución de NH_3 en dioxano (0,5 M, 5 ml) se le agregó cloruro de 4-bromo-2,3-difluorobenceno-1-sulfonilo (300 mg, 1,02 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/2) para proporcionar el compuesto del título (270 mg rendimiento del 97%) en forma de un sólido amarillo.

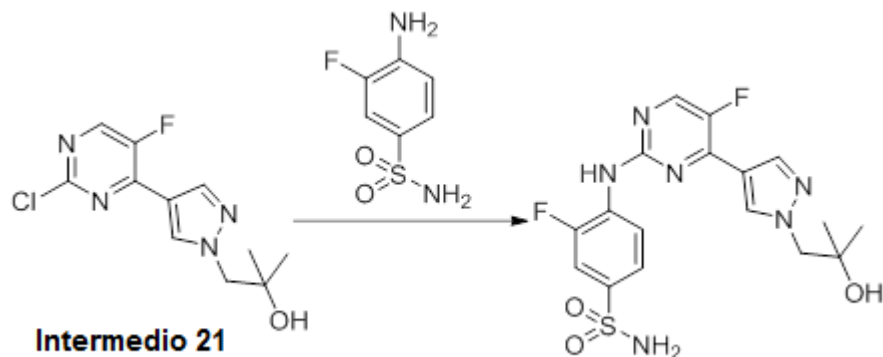
[0267] Paso 2. Síntesis de 2,3-difluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



[0268] Se agitó una mezcla del Intermedio 31 (270 mg, 992 μmol), el Intermedio 27 (298 mg, 992 μmol), BrettPhos Pd G4 (91,3 mg, 99,2 μmol) y KOAc (291 mg, 2,97 mmol) en dioxano (10 ml) a 90°C durante 14 h bajo N_2 . La LCMS mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (100 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 492, encontrado: 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

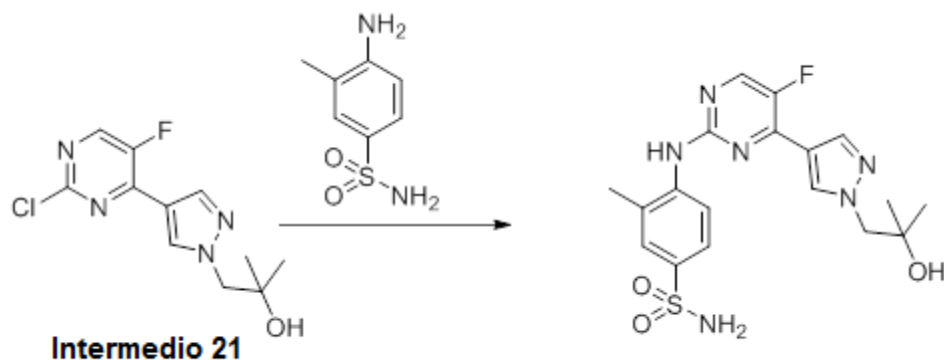
[0269] Ejemplo 30. 3-fluoro-4-((5-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)

il)amino)bencenosulfonamida



[0270] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 6 mg, rendimiento del 5% a partir del Intermedio 21 y 4-amino-3-fluorobenzenosulfonamida, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $C_{17}H_{18}F_2N_6O_3S$ requiere: 424, encontrado: 425 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,46 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,10 (s, 6H).

[0271] Ejemplo 31. 4-((5-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-metilbencenosulfonamida



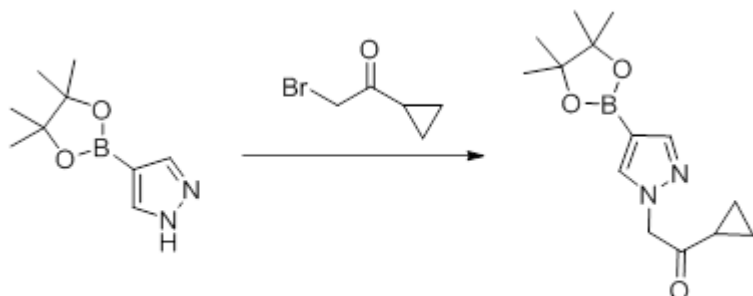
10

[0272] Una mezcla del Intermedio 21 (80 mg, 296 μ mol), 4-amino-3-metilbencenosulfonamida (55 mg, 296 μ mol), KOAc (87 mg, 888 μ mol), tBuXPhos (12,5 mg, 29,6 μ mol) y $Pd_2(dba)_3$ (27,1 mg, 29,6 μ mol) en dioxano (2 ml) se agitó a 90°C durante 16 h en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (45,4 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{18}H_{21}FN_6O_3S$ requiere: 420, encontrado: 421 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,93 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,10 (s, 6H).

15

[0273] Ejemplo 32. 4-((4-(1-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida

[0274] Paso 1. Síntesis de 1-ciclopropil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (Intermedio 32)



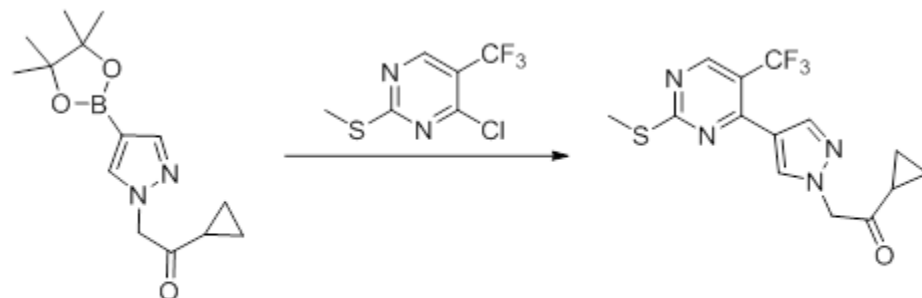
Intermedio 32

5

[0275] A una solución de 2-bromo-1-ciclopropiletan-1-ona (402 mg, 2,47 mmol) en MeCN (6 ml) se le agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (400 mg, 2,06 mmol) y K_2CO_3 (840 mg, 6,18 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/4) para proporcionar el compuesto del título (362 mg rendimiento del 64%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{14}H_{21}BN_2O_3$ requiere: 276, encontrado: 277[M+H]⁺.

10

[0276] Paso 2. Síntesis de 1-ciclopropil-2-(4-(2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona (Intermedio 33)



Intermedio 32

Intermedio 33

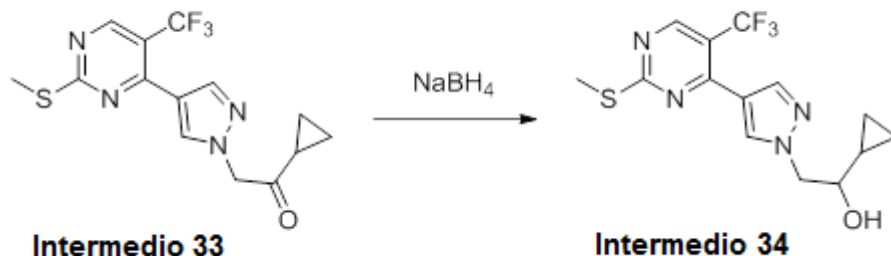
15

[0277] Una mezcla del Intermedio 32 (240 mg, 864 μ mol), 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (187,2 mg, 864 μ mol), Na_2CO_3 (183 mg, 1,7 mmol) y $Pd(tBu_3P)_2$ (88,2 mg, 173 μ mol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 90°C durante la noche en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/2) para proporcionar el compuesto del título (200 mg rendimiento del

20

70 %) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{14}H_{13}F_3N_4OS$ requiere: 342, encontrado: 343 $[M+H]^+$.

[0278] Paso 3. Síntesis de 1-ciclopropil-2-(4-(2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (Intermedio 34)



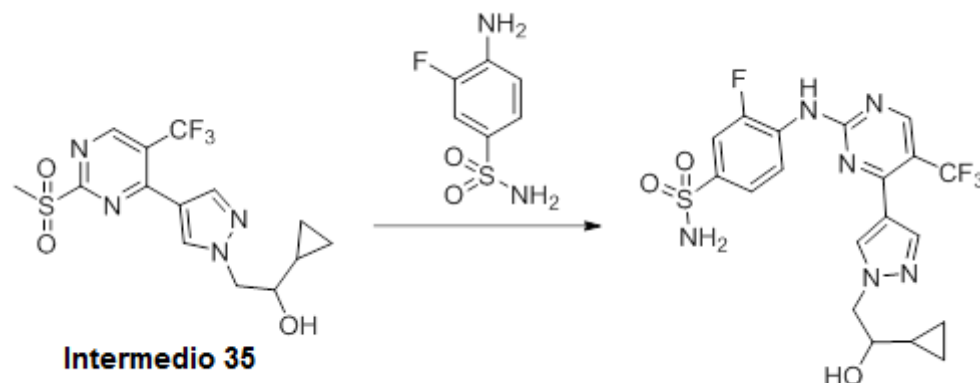
5 **[0279]** A una solución del Intermedio 33 (200 mg, 584 μ mol) en MeOH (10 ml) se le agregó $NaBH_4$ (43,8 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (5 %) para proporcionar el compuesto del título (113 mg, rendimiento del 56%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{14}H_{15}F_3N_4OS$ requiere: 344, encontrado: 345.

[0280] Paso 4. Síntesis de 1-ciclopropil-2-(4-(2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (Intermedio 35)



15 **[0281]** A una solución del Intermedio 34 (90 mg, 261 μ mol) en DCM (2 ml) se le agregó m-CPBA (90 mg, 522 μ mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/1) para brindar el compuesto del título (73 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{14}H_{15}F_3N_4O_3S$ requiere: 376, encontrado: 377.

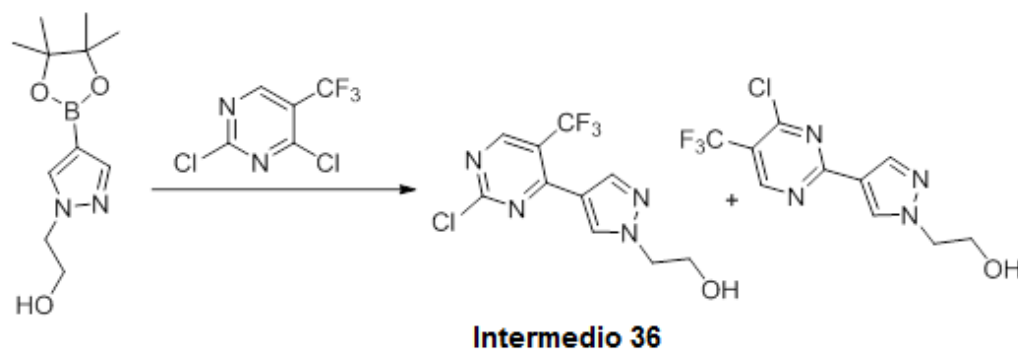
20 **[0282]** Paso 5. Síntesis de 4-((4-(1-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida (Ejemplo 32)



[0283] A una mezcla de 4-amino-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (20,1 mg, 106 μ mol) y el Intermedio 35 (40 mg, 106 μ mol) en dioxano (2 ml) se agregó TsOH (9,12 mg, 53 μ mol). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (2,2 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{19}H_{18}F_4N_6O_3S$ requiere: 486, encontrado: 487 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,75(s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 0,85-0,76 (m, 1H), 0,41-0,31(m, 2H), 0,31-0,26 (m, 1H), 0,12-0,06 (m, 1H).

[0284] Ejemplo 33. 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida o 3-fluoro-4-((2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)bencenosulfonamida

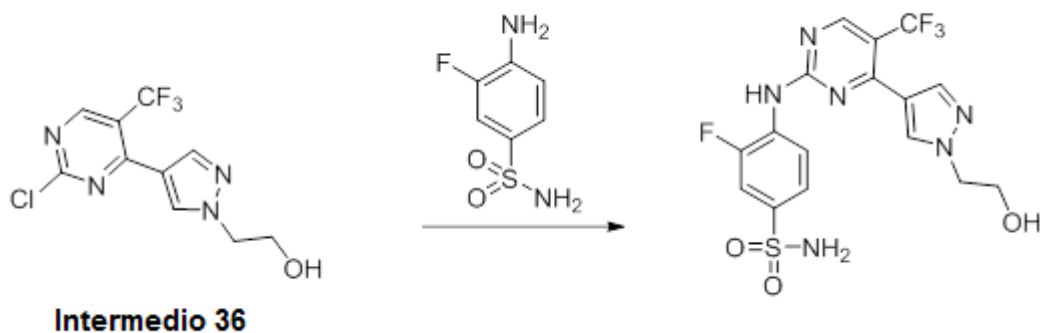
[0285] Paso 1. Síntesis de 2-(4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (Intermedio 36) o 2-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol



[0286] Una mezcla de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (328 mg, 1,38 mmol), 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (300 mg, 1,38 mmol), Na_2CO_3 (380 mg, 3,58 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ 32 mg, 35 μ mol) en dioxano (6 ml) y se agitó H_2O (2 ml) a 90°C durante la noche en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se

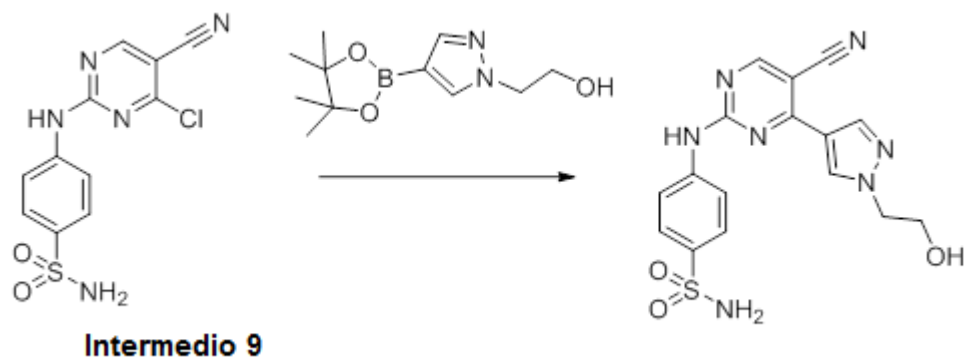
purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (1/1) para proporcionar el pico 1 (15 mg), Intermedio 36, 2-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol o 2-(4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol y pico 2 (35 mg), 2-(4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol o 2-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{10}H_8ClF_3N_4O$ requiere: 292, encontrado: 293 [M+H]⁺.

[0287] Paso 2. Síntesis de 3-fluoro-4-((2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 33)



[0288] Una solución del Intermedio 36 (35 mg, 120 μ mol), 4-amino-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (22,7 mg, 120 μ mol) y TsOH (22,7 mg, 120 μ mol) en IPA (2 ml) se agitó a 90°C durante 15 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (24,7 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{16}H_{14}F_4N_6O_3S$ requiere: 446, encontrado: 447 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 4H), 7,51 (s, 2H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H).

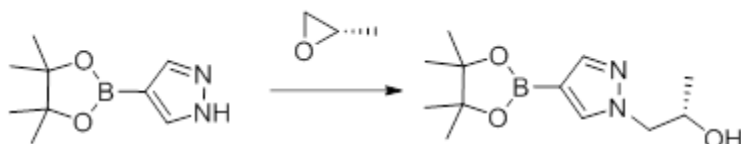
[0289] Ejemplo 34. 4-((5-ciano-4-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



[0290] A una mezcla del Intermedio 9 (70 mg, 226 μmol) y 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ol (64,5 mg, 271 μmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se agregó $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (46,1 mg, 90,4 μmol) y Na_2CO_3 (71,8 mg, 678 μmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 2 h. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (9,7 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ requiere: 385, encontrado: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10,67 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,25 (s, 2H), 5,00 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,78 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H).

[0291] Ejemplo 35. (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

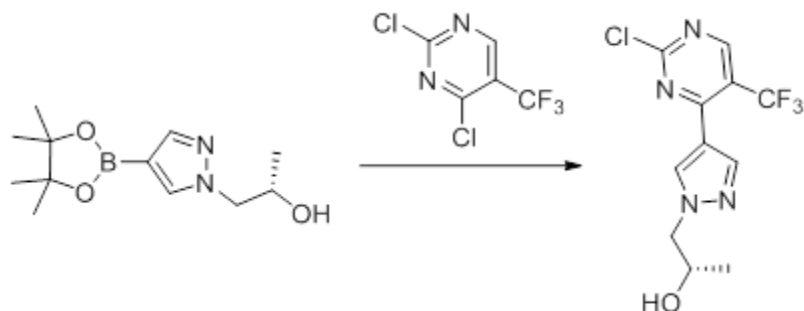
[0292] Paso 1. Síntesis de (S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (Intermedio 37)



Intermedio 37

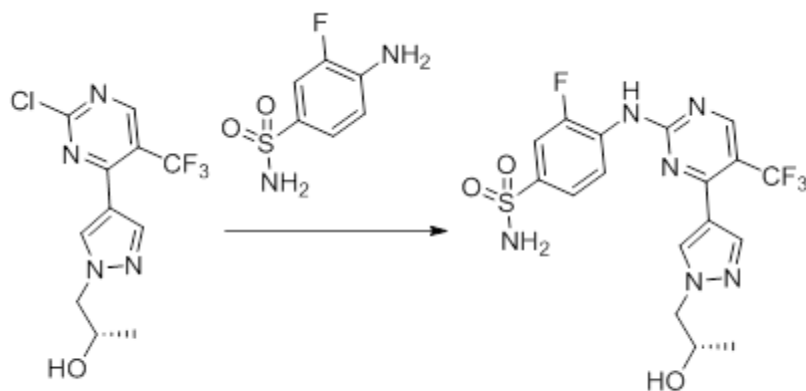
[0293] Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,0 g, 5,15 mmol), (S)-2-metiloxirano (1,49 g, 25,77 mmol) y Cs_2CO_3 (5,02 g, 15,45 mmol) en ACN (25 ml) se agitó a 80°C durante 48 h bajo N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (20/1) para proporcionar el compuesto del título (700 mg, rendimiento del 54%) en forma de un aceite incoloro. MS (ES+) $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_3$ requiere: 252, encontrado: 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0294] Paso 2. Síntesis de (S)-1-(4-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (Intermedio 38)

**Intermedio 38**

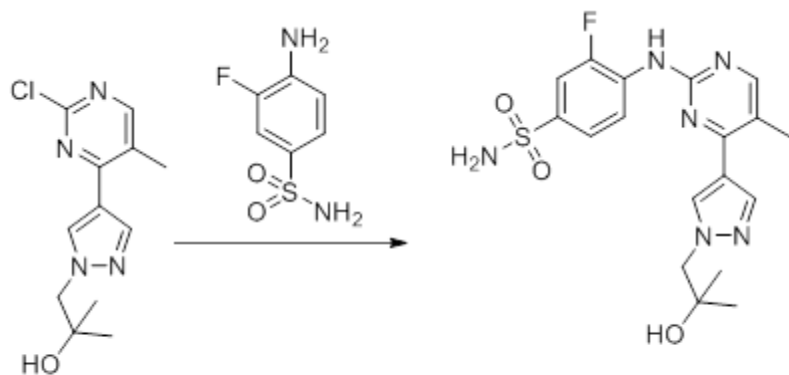
[0295] Una mezcla del Intermedio 37 (250 mg, 0,99 mmol), 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (214 mg, 0,99 mmol), NaHCO₃ (249 mg, 2,97 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (145 mg, 0,19 mmol) en THF (10 ml) y H₂O (3 ml) se agitaron a 60°C durante 2 h en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/1) para proporcionar el compuesto del título (140 mg rendimiento del 46%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₁₁H₁₀ClF₃N₄O requiere: 306, encontrado: 307 [M+H]⁺.

[0296] Paso 3. Síntesis de (S)-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 35)

**Intermedio 38**

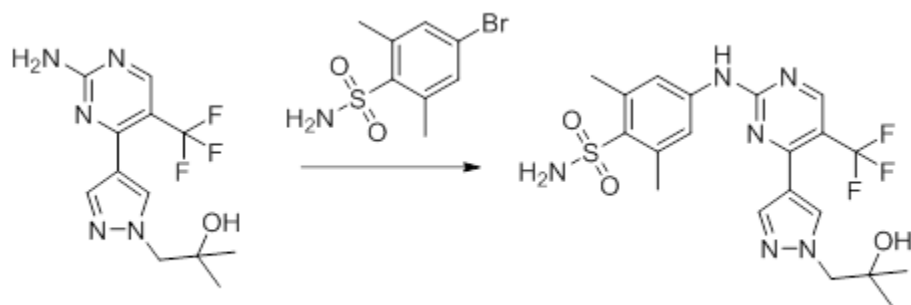
[0297] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 39,2 mg, rendimiento de 18 % a partir del Intermedio 38 y 4-amino-3-fluorobencenosulfonamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo Example 4, paso 3. MS (ES⁺) C₁₇H₁₆F₄N₆O₃S requiere: 460, encontrado: 461 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 4,97 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,17-4,06 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,4Hz, 3H).

[0298] Ejemplo 36. 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

**Intermedio 20**

[0299] El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, 83,8 mg, rendimiento del 35 % a partir del Intermedio 20 y 4-amino-3-fluorobenceno-1-sulfonamida siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, paso 3. MS (ES+) $C_{18}H_{21}FN_6O_3S$ requiere: 420, encontrado: 421 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,10 (s, 6H).

[0300] Ejemplo 37. 4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2,6-dimetilbencenosulfonamida

**Intermedio 27**

[0301] Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbencenosulfonamida (130 mg, 0,492 mmol), Intermedio 27 (148 mg, 0,492 mmol), BrettPhos Pd G4 (78 mg, 0,05 mmol) y acetato de potasio (74 mg, 0,76 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó a 100°C durante la noche en N_2 . La LCMS mostró que la reacción era de conversión completa, la mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el producto del título (58,2 mg, rendimiento del 36 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{20}H_{23}F_3N_6O_3S$ requiere: 484, encontrado: 485 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,27 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

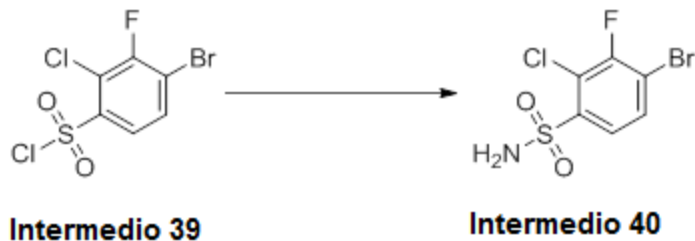
[0302] Ejemplo 38. 2-cloro-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0303] Paso 1. Síntesis de cloruro de 4-bromo-2-cloro-3-fluorobencenosulfonilo (Intermedio 39)



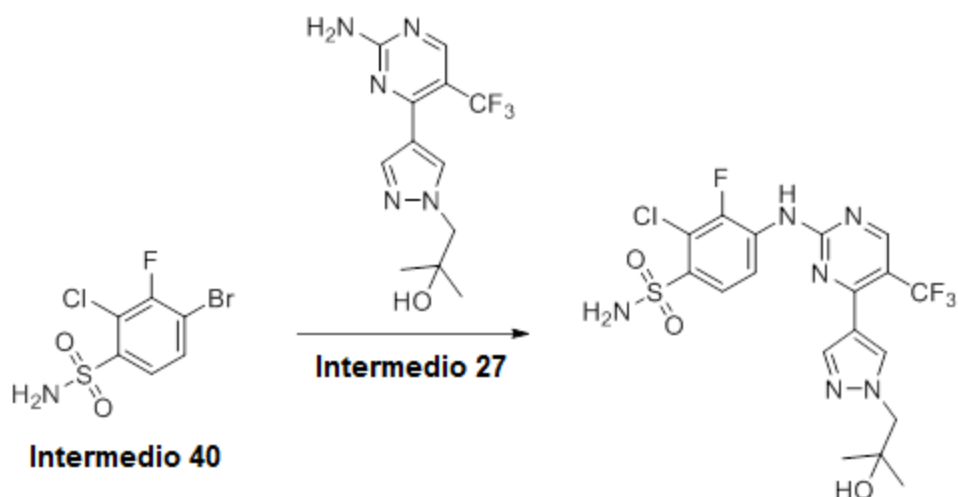
[0304] A una mezcla de 4-bromo-2-cloro-3-fluoroanilina (400 mg, 1,78 mmol) en ACN (12 ml) se le agregó AcOH (0,6 ml) y HCl conc. (0,7 ml) a 0°C. Se agregó lentamente nitrito de sodio (142 mg, 2,14 mmol) en agua (0,5 ml). Después de agitar durante 20 min a 0°C, se bombeó SO₂ a la mezcla de reacción durante 1,5 h a 0-5°C, y luego se agregó CuCl₂ (287 mg, 2,14 mmol) y se bombeó SO₂ a la mezcla resultante por 1 h adicional. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se agregó agua fría y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar el producto bruto (200 mg) en forma de un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

[0305] Paso 2. Síntesis de 4-bromo-2-cloro-3-fluorobencenosulfonamida (Intermedio 40)



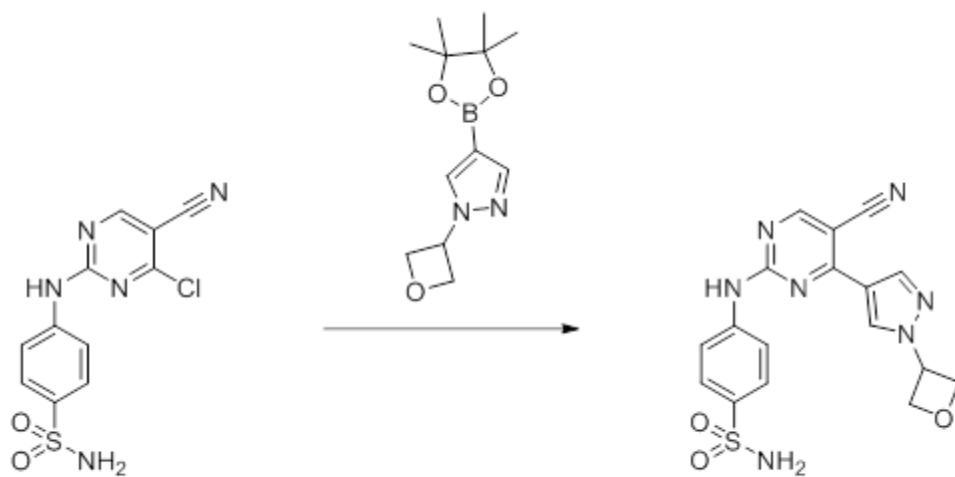
[0306] El crudo del Paso 1 (Intermedio 39, 200 mg, 0,66 mmol) en DCM (3 ml) se agregó a NH₃/MeOH frío (10 ml) y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y la capa orgánica se concentró, se agregó EA y el sólido resultante se recogió mediante filtración para dar el producto del título (120 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) C₆H₄BrClFNO₂S requiere: 287, encontrado: 288 [M+H]⁺.

[0307] Paso 3. Síntesis de 2-cloro-3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 38)



[0308] El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 60 mg, 28% de rendimiento, a partir del Intermedio 27 y el Intermedio 40 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, paso 3. MS (ES⁺) C₁₈H₁₇ClF₄N₆O₃S requiere: 508, encontrado: 509 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,33 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 4,80 (br. s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,59 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

[0309] Ejemplo 39. 4-((5-ciano-4-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida



Intermedio 9

[0310] A una solución del Intermedio 9 (100 mg, 322 μ mol) y 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (96,5 mg, 386 μ mol) en dioxano (10 ml) y H₂O (1 ml) se agregó Pd(t-Bu₃P)₂ (65,4 mg, 128 μ mol) y Na₂CO₃ (102 mg, 965 μ mol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el

compuesto del título (17,2 mg, 13.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{17}H_{15}N_7O_3S$ requiere: 397, encontrado: 398 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,70 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,26 (s, 2H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,98-4,92 (m, 4H).

5 **[0311]** Ejemplo 40. 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-metoxibencenosulfonamida

[0312] Paso 1. Síntesis de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (Intermedio 41)



Intermedio 41

10 **[0313]** El compuesto del título se obtuvo (200 mg, bruto) a partir de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38, paso 1.

[0314] Paso 2. Síntesis de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida (Intermedio 42)

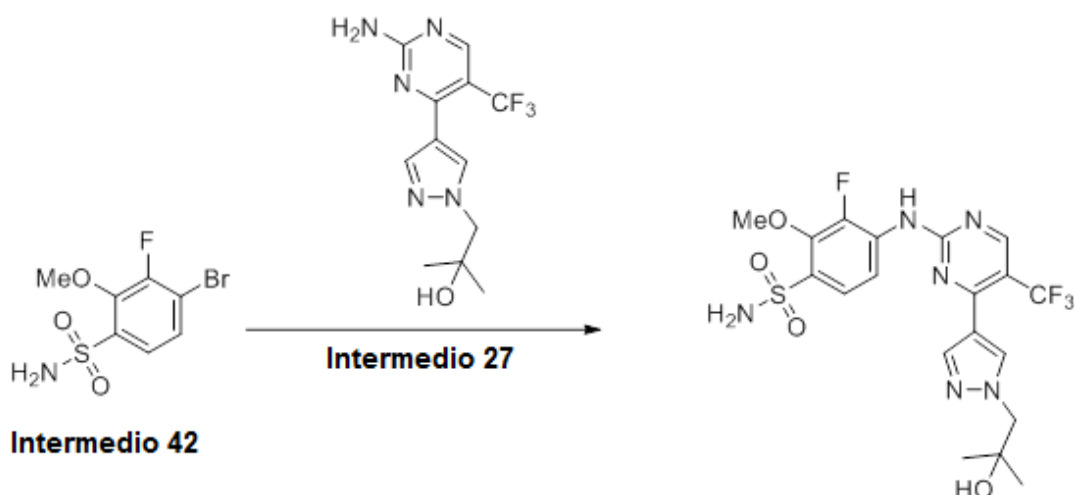


Intermedio 41

Intermedio 42

15 **[0315]** El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 150 mg, rendimiento del 80 %, a partir del Intermedio 41, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 28, paso 2. MS (ES+) $C_7H_7BrFNO_3S$ requiere: 283, encontrado: 284 $[M+H]^+$.

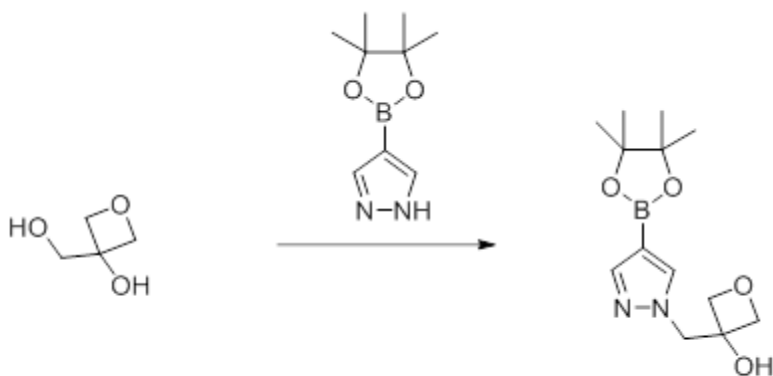
[0316] Paso 3. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-metoxibencenosulfonamida (Ejemplo 40)



[0317] El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 60 mg, 28 % de rendimiento, a partir del Intermedio 27 y el Intermedio 42 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, paso 3. MS (ES⁺) C₁₉H₂₀F₄N₆O₄S requiere: 504, encontrado: 505 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,07 (s, 6H).

[0318] Ejemplo 41. 3-fluoro-4-((4-(1-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzenosulfonamida

[0319] Paso 1. Síntesis de 3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)oxetan-3-ol (Intermedio 43)

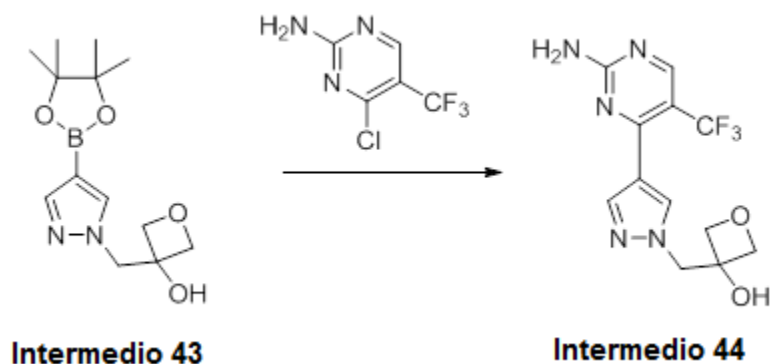


Intermedio 43

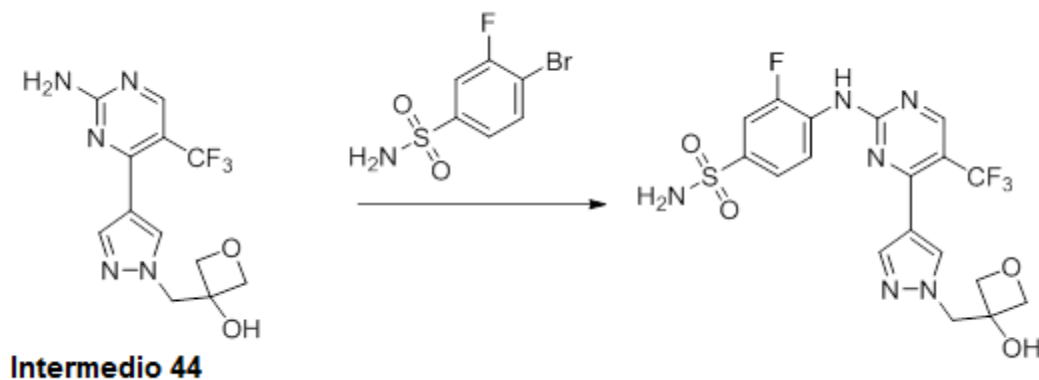
[0320] A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (931 mg, 4,80 mmol), 3-(hidroximetil)oxetan-3-ol (500 mg, 4,80 mmol) y trifenil fosfina (1,51 g, 5,76 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó gota a gota DIAD (1,16 g, 5,76 mmol) a 80°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. LCMS indicó la finalización de la reacción. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con

EA. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (4/1) para dar el compuesto del título (700 mg, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{13}H_{21}BN_2O_4$ requiere: 280, encontrado: 281[M+H]⁺.

- 5 **[0321]** Paso 2. Síntesis de 3-((4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)oxetan-3-ol (Intermedio 44)



- [0322]** Una mezcla del Intermedio 43 (250 mg, 892 μ mol), 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (176 mg, 892 μ mol), Na_2CO_3 (283 mg, 2,67 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (65,2 mg, 89,2 μ mol) en dioxano (10 ml) y H_2O (2,5 ml) se agitó a 80°C durante 4 h en una atmósfera de N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (5/1) para proporcionar el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido blanco. MS (ES+) $C_{12}H_{12}F_3N_5O_2$ requiere: 315, encontrado: 316 [M+H]⁺.
- 10
- 15 **[0323]** Paso 3. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 41)

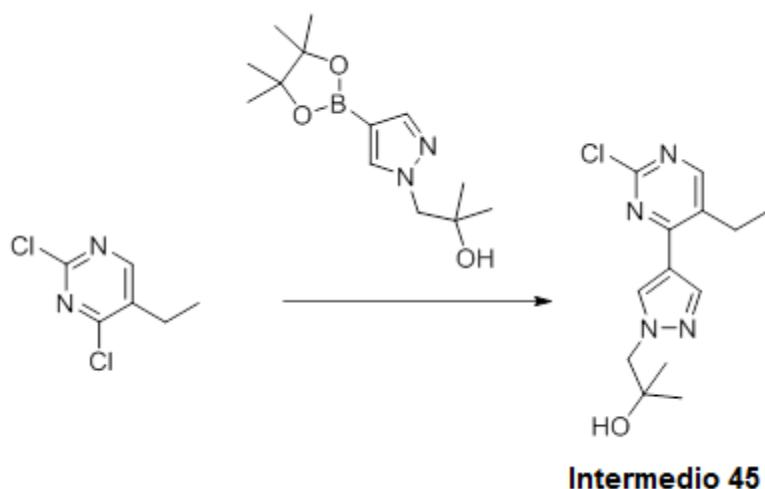


[0324] A una mezcla del Intermedio 44 (140 mg, 444 μ mol) y 4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida (112 mg, 444 μ mol) en dioxano (5 ml) se le agregó $Pd_2(dba)_3$ (40,6 mg, 44,4 μ mol), t-BuXPhos (18,8

mg, 44,4 μ mol) y KOAc (130 mg, 1,33 mmol), luego se agitó a 100°C durante 4 h en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (30,1 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) C₁₈H₁₆F₄N₆O₄S requiere: 488, encontrado: 489 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,45-4,44 (m, 2H).

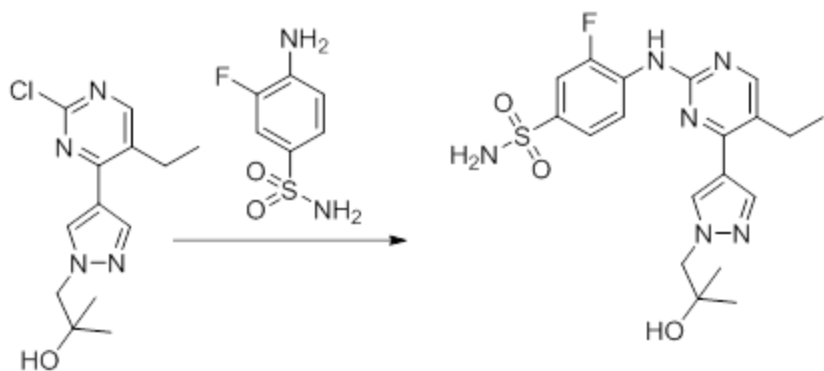
[0325] Ejemplo 42. 4-((5-etil-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida

[0326] Paso 1. Síntesis de 1-(4-(2-cloro-5-etilpirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 45)



[0327] Una mezcla de 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (270 mg, 1,01 mmol), 2,4-dicloro-5-etilpirimidina (357 mg, 2,02 mmol), Na₂CO₃ (136 mg, 1,29 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37,0 mg, 50,5 μ mol) en dioxano (12 ml) y H₂O (3 ml) se agitó a 90°C durante la noche en N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (1/1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg rendimiento del 53%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) C₁₃H₁₇ClN₄O requiere: 280, encontrado: 281 [M+H]⁺.

[0328] Paso 2. Síntesis de 4-((5-etil-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-fluorobencenosulfonamida (Ejemplo 42)

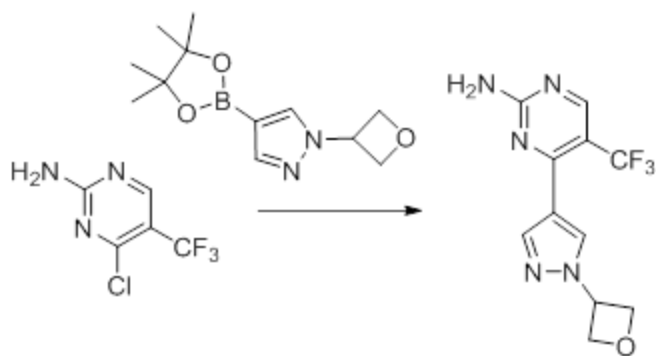


Intermedio 45

[0329] Se agitó una mezcla del Intermedio 45 (120 mg, 427 μmol), 4-amino-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (97,3 mg, 512 μmol), TsOH (73,5 mg, 427 μmol) en IPA (10 ml) a 90°C durante 3 días. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas) para dar el compuesto del título (24,3 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₉H₂₃FN₆O₃S requiere: 434, encontrado: 435 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,37-8,28 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,75 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,23-1,16 (m, 4H), 1,10 (s, 6H).

[0330] Ejemplo 43. 3-fluoro-4-((4-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

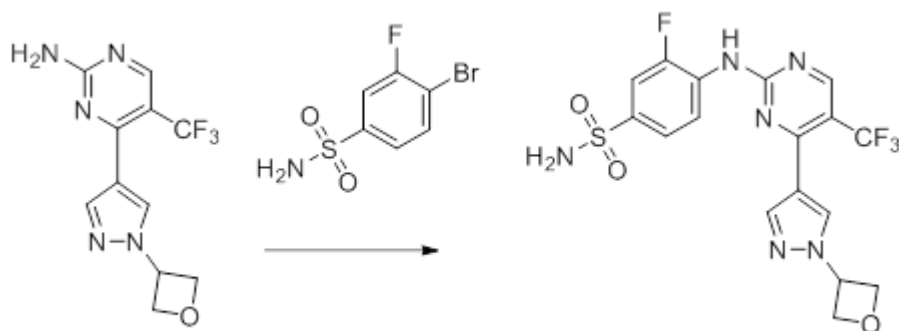
[0331] Paso 1. Síntesis de 4-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (Intermedio 46)



Intermedio 46

[0332] El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, 200 mg, rendimiento del 69 %, a partir de 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina y 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 3, paso 1. MS (ES⁺) C₁₁H₁₀F₃N₅O requiere: 285, encontrado: 286 [M+H]⁺.

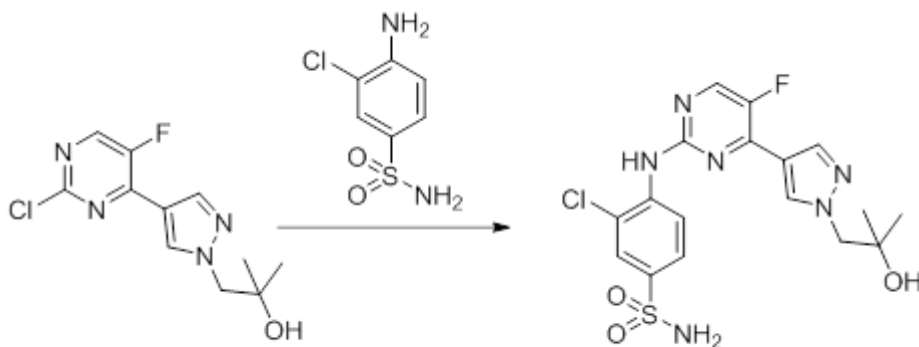
[0333] Paso 2. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 43)



Intermedio 46

[0334] A una solución del Intermedio 46 (150 mg, 525 μmol), 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (199 mg, 787 μmol), acetato de potasio (154 mg, 1,57 mmol), BrettPhos Pd G4 (80,6 mg, 52,5 μmol) en dioxano (3 ml) se agitó a 90°C durante la noche en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (110,4 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ requiere: 458, encontrado: 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 5,80-5,75 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 4H).

[0335] Ejemplo 44. 3-cloro-4-((5-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

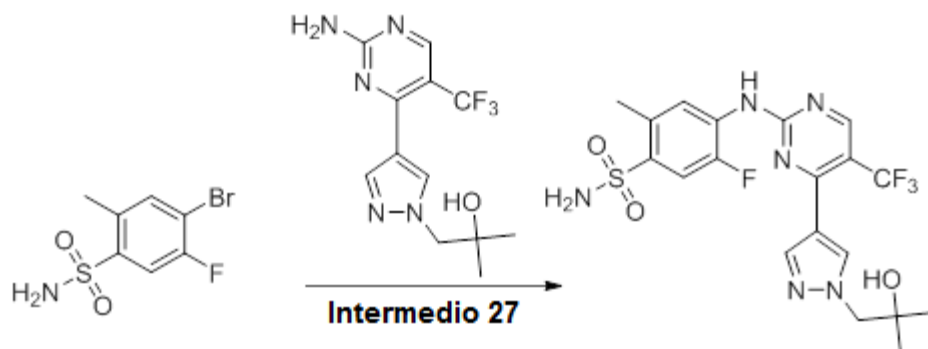


Intermedio 21

[0336] Una mezcla del Intermedio 21 (80 mg, 296 μmol), 4-amino-3-clorobencenosulfonamida (61mg, 296 μmol), KOAc (87 mg, 888 μmol), tBuXPhos (12,5 mg, 29,6 μmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27,1 mg, 29,6 μmol) en dioxano (2 ml) se agitó a 90°C durante 16 h en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar

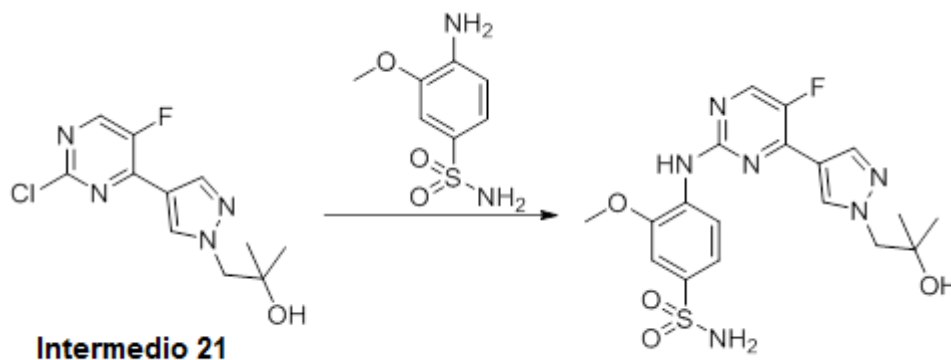
el compuesto del título (11,8 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{17}H_{18}ClFN_6O_3S$ requiere: 440, encontrado: 441 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,10 (s, 6H).

- 5 **[0337]** Ejemplo 45. 5-fluoro-4-((4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-metilbencenosulfonamida



- [0338]** Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-metilbencenosulfonamida (225 mg, 839 μ mol), 1-(4-(2-amino-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 27, 252 mg, 839 μ mol), BrettPhos Pd G4 (100 mg, 1,01 mmol) y acetato de potasio (245 mg, 2,51 mmol) en dioxano (5 ml) se agitaron a 100°C durante la noche bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE/EA (1/4) y luego HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el producto del título (102 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_{19}H_{20}F_4N_6O_3S$ requiere: 488, encontrado: 489 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,04 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,09 (s, 6H).
- 10
- 15

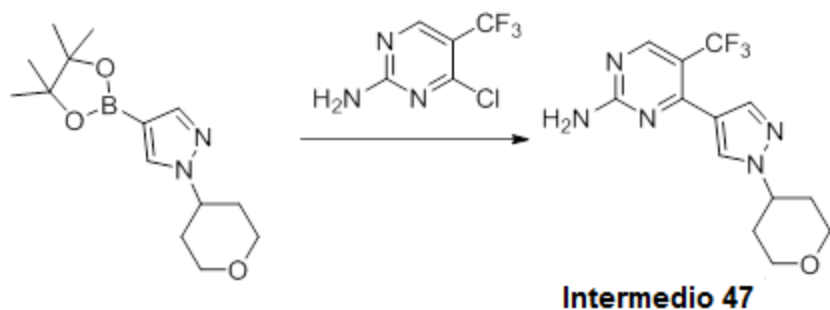
- [0339]** Ejemplo 46. 4-((5-fluoro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-3-metoxibencenosulfonamida



[0340] A una mezcla del Intermedio 21 (100 mg, 369 μmol) y 4-amino-3-metoxibencenosulfonamida (74,6 mg, 369 μmol) en dioxano (5 ml) se le agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33,7 mg, 36,8 μmol), t-BuXPhos (15,6 mg, 36,7 μmol) y KOAc (107 mg, 1,10 mmol), luego se agitó a 100°C durante 4 h en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (2,0 mg, 1% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ requiere: 436, encontrado: 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,10 (s, 6H).

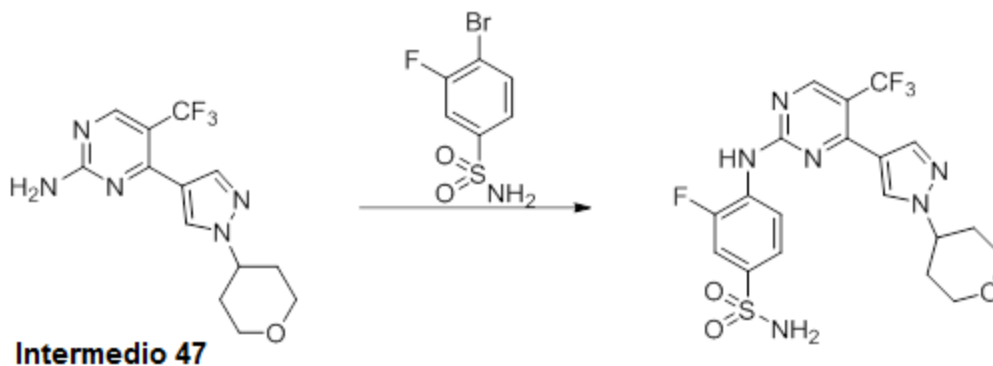
[0341] Ejemplo 47. 3-fluoro-4-((4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida

[0342] Paso 1. Síntesis de 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (Intermedio 47)



[0343] Una mezcla de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (400 mg, 1,43 mmol), 4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (422 mg, 2,14 mmol), Na_2CO_3 (454 mg, 4,29 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (104 mg, 143 μmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 80°C durante 2 h en N_2 . LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EA/PE (1/4) para proporcionar el compuesto del título (324 mg rendimiento del 72%) en forma de un sólido amarillo. MS (ES+) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ requiere: 313, encontrado: 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0344] Paso 2. Síntesis de 3-fluoro-4-((4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)bencenosulfonamida (Ejemplo 47)



[0345] A una mezcla del Intermedio 47 (324 mg, 1,03 mmol) y 4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida (312 mg, 1,23 mmol) en dioxano (10 ml) se le agregó KOAc (202 mg, 2,06 mmol) y BrettPhos Pd G4 (25 mg), luego se agitó a 90°C durante 16 h bajo N₂. LCMS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (197,6 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₄N₆O₃ requiere: 486, encontrado: 487 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,07 (br. s., 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,45 (br. s., 2H), 4,59-4,55 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 4H).

Ejemplo biológico 1. Ensayos bioquímicos de inhibición de CDK.

[0346] Los efectos inhibidores de los compuestos de la descripción se midieron en ensayos bioquímicos que miden la actividad de fosforilación enzimática de la enzima CDK en el complejo de proteínas Cyclin fosforila sustrato peptídico marcado con fluorescencia de 7,5 micromolar, 5-FAM-QSPKKG-CONH₂, (FL-Peptide 18, Perkin Elmer, 760362) en presencia de adenosina-5'-trifosfato (ATP) y concentraciones variables del compuesto de ensayo en ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico (HEPES) 100 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10mM, Brij-35 al 0,015 %, ditioneitol (DTT) 1 mM, dimetilsulfóxido (DMSO) al 1,0 %. Los ensayos se realizaron a ATP 1,0 mM o a ATP Km de las enzimas CDK en complejo con proteínas ciclina. Las reacciones prosiguieron hasta que entre el 10 % y el 20 % de los péptidos totales se fosforilaron a temperatura ambiente (25 °C) y se terminaron con ácido 2,2',2'',2'''-(etano-1,2-diildinitrilo)tetraacético 35 mM (EDTA). El producto se detectó utilizando el método de detección de cambio de movilidad Caliper, donde el péptido fosforilado (producto) y el sustrato se separaron y midieron electroforéticamente. El porcentaje de actividad se representó en comparación con la concentración logarítmica del compuesto y los puntos para generar una IC₅₀ aparente. En estos ensayos se utilizaron las siguientes enzimas CDK en complejo con diferentes proteínas de ciclina:

CDK1/ciclina B1, etiqueta GST (BPS, 40454), 1,5 nM utilizada en el ensayo

CDK2/ciclina E (Eurofins, 14-475), 1,25 nM utilizado en los ensayos

Los datos de ensayos biológicos de los compuestos de prueba se proporcionan en la Tabla 1 a continuación. Para la actividad inhibitoria contra el mutante de CDK2/ciclina E, se usan las siguientes designaciones: ≤ 10 nM = A; $>10-20$ nM = B; $>20-30$ nM = C; $>30 - 100$ nM = D y >100 = E. Para la

5 inhibición de CDK1/Ciclina B1,GST-tag: ≥ 500 nM = A; $<100-500$ nM = B; < 100 nM = C.

Tabla 1. Datos tabularizados:

n.º	CDK2/ ciclina E1 IC50 (nM)	CDK1/ ciclina B1 IC50 (nM)
1	A	B
2	A	B
3	A	C
4	A	C
5	A	C
6	A	C
7	A	B
8	A	C
9	A	B
10	A	C
11	A	B
12	A	B
13	A	B
14	A	C
15	A	B
16	A	B
17	A	B
18	A	C
19	A	B
20	A	B
21	A	B

22	A	B
23	A	B
24	A	B
25	A	B
26	A	B
27	A	B
28	A	B
29	A	A
30	A	B
31	A	B
32	B	A
33	B	A
34	B	B
35	B	A
36	B	A
37	B	B
38	B	A
39	B	A
40	B	A
41	B	A
42	C	A
43	C	A
44	C	A
45	C	A
46	D	A
47	A	A