

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 205**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2019** **PCT/IB2019/053314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019** **WO19207463**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2019** **E 19727502 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** **EP 3784664**

54 Título: **Inhibidores de cinasa dependientes de ciclina**

30 Prioridad:

26.04.2018 US 201862663096 P

25.10.2018 US 201862750454 P

29.03.2019 US 201962826609 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2025

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.00%)

66 Hudson Boulevard East

New York, NY 10001-2192, US

72 Inventor/es:

CHEN, PING;

CHO-SCHULTZ, SUJIN;

DEAL, JUDITH GAIL;

GALLEGO, GARY MICHAEL;

JALAIE, MEHRAN;

KANIA, ROBERT STEVEN;

NAIR, SAJIV KRISHNAN;

NINKOVIC, SACHA;

ORR, SUVI TUULA MARJUKKA y

PALMER, CYNTHIA LOUISE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 021 205 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa dependientes de ciclina

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se relaciona con compuestos de las Fórmulas (I)-(XII) y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, con composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales y con los usos de los mismos. Los compuestos, sales y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como cáncer en un sujeto.

Descripción de la Técnica Relacionada

- 10 Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) y cinasas de la proteína serina/treonina relacionadas son enzimas celulares importantes que realizan las funciones esenciales al regular la división y proliferación celular. Las unidades catalíticas de CDK se activan mediante las subunidades reguladoras conocidas como ciclinas. Se han identificado al menos dieciséis ciclinas de mamíferos (Johnson DG, Walker CL. Cyclins and Cell Cycle Checkpoints. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999) 39:295-312). Las funciones adicionales de las heterodinas de ciclina/CDK incluyen la regulación de la transcripción, reparación del ADN, diferenciación y apoptosis (Morgan DO. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* (1997) 13:261-291).

- 20 Se ha demostrado que los inhibidores de CDK son útiles para tratar cáncer. La actividad incrementada o activación temporalmente anormal de las CDK ha mostrado resultar en el desarrollo de tumores humanos y el desarrollo del tumor humano comúnmente se asocia con alteraciones en cualquiera de las proteínas de CDK mismas o sus reguladores (Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators: biological and clinical implications for human neoplasia. *Am. J. Pathol.* (1995) 147:545-560; Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* (1995) 1:309-320; Hall M, Peters G. Genetic alterations of cyclins, cyclin-dependent kinases, and Cdk inhibitors in human cancer. *Adv. Cancer Res.* (1996) 68:67-108).

- 25 Las CDK4 y CDK6 son reguladores importantes del avance del ciclo celular en el criterio de valoración de G1-S, las cuales se controlan por las ciclinas de tipo D y por los inhibidores de CDK endógenos INK4, tales como p16^{INK4a} (CDKN2A). Se ha reportado que la desregulación de la ruta de la ciclina D-CDK4/6-INK4-retinoblastoma (Rb) se asocia con el desarrollo de resistencia de la terapia endócrina.

- 30 Las mutaciones de las CDK4 y CDK6 se han descrito en subgrupos de melanoma y otros tumores (Zuo L, et al., Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nature Genet.* (1996) 12, 97-99; Ortega S, et al. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1602:73-87; Smalley KSM et al. Identification of a novel subgroup of melanomas with KIT/cyclin-dependent kinase-4 overexpression. *Cancer Res* (2008) 68: 5743-52). Las amplificaciones de las subunidades reguladoras de las CDK y ciclinas y la mutación, supresión génica o silenciamiento transcripcional de los inhibidores de CSK por INK4 endógeno también se han reportado como un mecanismo por el cual puede activarse la ruta (Smalley KSM (2008)).

- 35 Se ha revisado en la literatura el desarrollo de los inhibidores de CDK. Por ejemplo, véase Sánchez-Martínez et al. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2015) 25: 3420-3435 (y referencias citadas en el presente). Los inhibidores de CDK también se informan, por ejemplo, en WO 2014/160017, WO 2018/013867, CN 105111191 y WO 2006/050076 y los inhibidores de CDK4/6 se informan en WO 2017/041535 y WO 2017/114512. El uso de inhibidores de CDK4/6 en combinación con la terapia endócrina ha demostrado una
- 40 eficacia significativa en el tratamiento del receptor hormonal (HR)-positivo, los cánceres de mama metastásicos o avanzados negativos al factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) y los inhibidores de CDK4/6, incluyendo palbociclib, ribociclib y abemaciclib, se ha aprobado en combinación con la terapia endócrina en una primera o segunda línea de ajuste.

- 45 Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de CDK4/6 puede resultar en efectos adversos, tales como toxicidades gastrointestinales y/o hematológicas y la resistencia adquirida se puede desarrollar con el tiempo. Los datos que emergen sugieren que la ciclina D3-CDK6 puede estar ligada con la toxicidad hematológica observada. (Malumbres et al., Mammalian Cells Cycle without the D-type Cyclin-Dependent Kinases Cdk4 and Cdk6, (2004) *Cell* 118(4):493-504; Sicinska et al. Essential Role for Cyclin D3 in Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Driven Expansion of Neutrophil Granulocytes (2006), *Mol. Cell Biol* 26(21): 8052-8060; Cooper et al. A unique function for cyclin D3 in early B cell development, (2006), *Nat. Immunol.* 5(7):489-497). La CDK4 se ha identificado como el activador oncogénico singular en muchos cánceres de mama. En consecuencia, un inhibidor selectivo de CDK4 puede proporcionar un perfil de seguridad mejorado o eficacia general intensificada debido al potencial de una dosificación mayor y/o continua, comparada con los inhibidores dobles de CDK4/6.

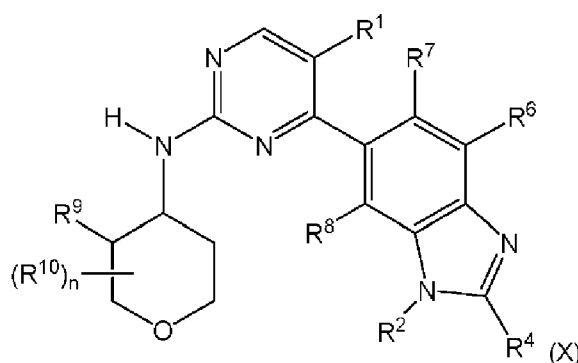
- 55 En consecuencia, permanece una necesidad de terapias mejoradas para el tratamiento de cánceres. Se piensa que los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención tienen una o más ventajas, tales como una mayor eficacia; potencial de reducir los efectos secundarios; potencial de reducir las interacciones de fármaco-

fármaco; potencial de permitir un esquema de dosificación mejorado; o potencial de superar los mecanismos de resistencia y similares.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención proporciona en parte, compuestos de las Fórmulas (I)-(XII) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales compuestos pueden inhibir la actividad de las CDK, incluyendo CDK4 y/o CDK6, efectuando de este modo las funciones biológicas. En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos que son selectivos para CDK4. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden los compuestos o sales de la invención, solos o en combinación con agentes terapéuticos anti-cáncer adicionales.
- 10 La presente invención también proporciona en parte, procedimientos para preparar los compuestos, sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención y sus usos solos o en combinación con agentes terapéuticos anti-cáncer adicionales.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (X):



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es H, F, Cl, CN, alquilo C₁-C₂ o fluoroalquilo C₁-C₂, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₂ y fluoroalquilo C₁-C₂ está opcionalmente sustituido por R²⁰;

- 20 R² es H, alquilo C₁-C₅, fluoroalquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo de 3 a 6 miembros, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₅ y fluoroalquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido por R²⁰ y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈ y heterociclilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido por R²¹;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido por R²⁰;

R⁶ es H, F, Cl, CN, CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

- 25 R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, CN, alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o fluoroalcoxi C₁-C₂, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y fluoroalcoxi C₁-C₂ está opcionalmente sustituido por R²⁰;

R⁹ es H, OH, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;

cada R¹⁰ es independientemente F, CN, alquilo C₁-C₂ o fluoroalquilo C₁-C₂, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₂ y fluoroalquilo C₁-C₂ está opcionalmente sustituido por R²⁰;

- 30 cada R²⁰ es independientemente OH, alcoxi C₁-C₂, fluoroalcoxi C₁-C₂, CN o NR²²R²³;

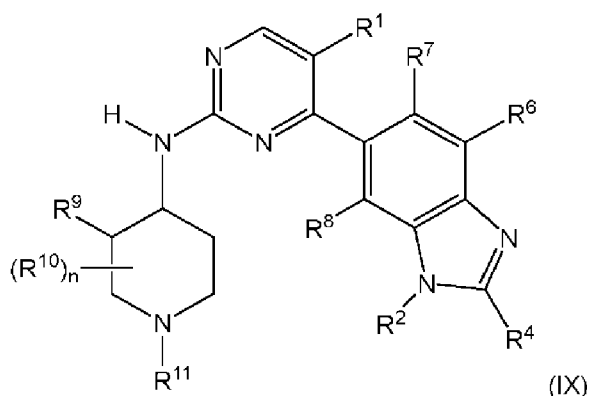
cada R²¹ es independientemente F, OH, CN, NR²²R²³, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido además por OH, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;

cada R²² y R²³ es independientemente H, alquilo C₁-C₂ o fluoroalquilo C₁-C₂; o

- 35 R²² y R²³ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azetidínico, que está opcionalmente sustituido por F o OH; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es H, F, Cl, CN, alquilo C_1-C_2 o fluoroalquilo C_1-C_2 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_2 y fluoroalquilo C_1-C_2 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;

- 5 R^2 es H, alquilo C_1-C_5 , fluoroalquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 3 a 6 miembros, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_5 y fluoroalquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido por R^{20} y cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8 y heterociclilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido por R^{21} ;

R^4 es H, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;

- 10 R^6 es H, F, Cl, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^7 y R^8 son independientemente H, F, Cl, CN, alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o fluoroalcoxi C_1-C_2 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 y fluoroalcoxi C_1-C_2 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;

R^9 es H, OH, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$;

- 15 cada R^{10} es independientemente F, CN, alquilo C_1-C_2 o fluoroalquilo C_1-C_2 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_2 y fluoroalquilo C_1-C_2 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , SO_2R^{14} , $SO_2NR^{15}R^{16}$, COR^{17} , $COOR^{17}$ o $CONR^{18}R^{19}$;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_4 ;

cada R^{15} y R^{16} es independientemente H o CH_3 ;

- 20 R^{17} es alquilo C_1-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;

cada R^{18} y R^{19} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;

cada R^{20} es independientemente OH, alcoxi C_1-C_2 , fluoroalcoxi C_1-C_2 , CN o $NR^{22}R^{23}$;

- 25 cada R^{21} es independientemente F, OH, CN, $NR^{22}R^{23}$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido además por OH, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$;

cada R^{22} y R^{23} es independientemente H, alquilo C_1-C_2 o fluoroalquilo C_1-C_2 ; o

- 30 R^{22} y R^{23} pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azetidínico, que está opcionalmente sustituido por F o OH; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en métodos terapéuticos. En adelante, las referencias a los métodos de tratamiento terapéutico o quirúrgico de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en dichos métodos.

- 5 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anormal, en particular cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la invención pueden administrarse como agentes únicos o pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos anti-cáncer, que incluyen agentes estándar o de cuidado apropiado para la forma particular de cáncer.
- 10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anormal, en particular cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente terapéutico anti-cáncer adicional, cuyas cantidades juntas son efectivas para tratar el crecimiento celular anormal.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular, cáncer en un sujeto.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular, cáncer en un sujeto.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, cuya composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 25 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento, en particular un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como cáncer.

En otro aspecto, se divulga en la presente un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por CDK4 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es efectiva para tratar el trastorno, en particular cáncer.

- 30 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en la presente y un segundo agente farmacéuticamente activo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, de acuerdo con cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, para su uso en el tratamiento de cáncer, en donde el tratamiento comprende la administración de un segundo agente farmacéuticamente activo.

- 35 Cada uno de los aspectos y realizaciones de los compuestos de la presente invención descritos a continuación puede combinarse con una o más realizaciones diferentes de los compuestos de la presente invención descritos en la presente, no inconsistentes con las realizaciones con las cuales se combinan.

- 40 Además, cada una de las realizaciones siguientes que describen la invención contempla dentro de su alcance las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. En consecuencia, la frase "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en la presente a menos que se indique explícitamente lo contrario.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención puede entenderse más fácilmente mediante la referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y los Ejemplos incluidos en la presente.

- 45 Como se utiliza en la presente, las formas en singular "un", "uno, una" y "el, la" incluyen las referencias en plural a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes. El término "aproximadamente" significa tener un valor que cae dentro de un estándar aceptado de error de la media, cuando se considera por alguien de experiencia ordinaria en la técnica.

- 50 "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático, monovalente, saturado que incluye grupos de cadena recta y cadena ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los sustituyentes de alquilo típicamente contienen de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₁₂"), de modo frecuente de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₈") o de modo más frecuente de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₆"), de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₅"), de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄") o de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₂"). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-

hexilo, n-heptilo, n-octilo.

Los grupos alquilo descritos en la presente cuando se sustituyen opcionalmente se pueden sustituir por uno o más grupos sustituyentes, como se define aún más por las reivindicaciones, cuyos grupos sustituyentes se seleccionan independientemente a menos que se indique de otro modo. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en la porción alquilo, hasta el grado de que tal sustitución tenga sentido químico. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos típicamente contienen de 1 a 6 sustituyentes opcionales, a veces de 1 a 5 sustituyentes opcionales, de 1 a 4 sustituyentes opcionales, o de preferencia de 1 a 3 sustituyentes opcionales.

En algunos casos, los grupos alquilo sustituidos se mencionan específicamente para referencia al grupo sustituyente. Por ejemplo, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que se sustituye por uno o más sustituyentes halo hasta el número de valencia disponible. Típicamente, los grupos haloalquilo contienen 1-6 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono o 1-2 átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 átomos halo (es decir, "haloalquilo C₁-C₅", "haloalquilo C₁-C₄" o "haloalquilo C₁-C₂").

Más específicamente, los grupos alquilo fluorados pueden denominarse específicamente como grupos "fluoroalquilo", (por ejemplo, grupos fluoroalquilo C₁-C₅, C₁-C₄ o C₁-C₂), los cuales se sustituyen típicamente por 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor. De este modo, un fluoroalquilo C₁-C₄ incluye por ejemplo trifluorometilo (-CF₃), difluorometilo (-CF₂H), fluorometilo (-CFH₂), difluoroetilo (-CH₂CF₂H). Tales grupos además pueden sustituirse por grupos adecuados para los grupos alquilo, como se describe aún más en la presente.

En algunas realizaciones de la presente invención, los grupos alquilo y fluoroalquilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales y de preferencia por 1 a 3 sustituyentes opcionales.

De manera similar, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que se sustituye por uno o más sustituyentes alcoxi. Los grupos alcoxialquilo típicamente contienen 1-4 átomos de carbono en la porción alquilo y se sustituyen por 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxi C₁-C₄. Tales grupos a veces se describen en la presente como alquiloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄.

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que se sustituye por uno o más grupos amino sustituidos o sin sustituir, como tales grupos se definen además en la presente. Los grupos aminoalquilo típicamente contienen 1-6 átomos de carbono en la porción alquilo y se sustituyen por 1, 2 o 3 sustituyentes amino. De este modo, un aminoalquilo C₁-C₆ incluye, por ejemplo, aminometilo (-CH₂NH₂), *N,N*-dimetilaminoetilo (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(*N*-ciclopropilamino)-propilo (-CH₂CH₂CH₂NH-CPr) y *N*-pirrolidiniletilo (-CH₂CH₂-N-pirrolidinilo).

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que se sustituye por uno o más sustituyentes hidroxilo y típicamente contienen 1-6 átomos de carbono, de preferencia 1-4 átomos de carbono y 1, 2 o 3 hidroxilo (es decir, "hidroxialquilo C₁-C₆"). De este modo, hidroxialquilo C₁-C₆ incluye hidroximetilo (-CH₂OH) y 2-hidroxietilo (-CH₂CH₂OH).

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que consiste de al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Típicamente, los grupos alquenilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₂₀"), de preferencia de 2 a 12 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₁₂"), de mayor preferencia de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₈"), o de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₆"), o de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₄"). Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo. Los grupos alquenilo se sustituyen o no se sustituyen por los mismos grupos que se describen en la presente como adecuados para alquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que consiste de al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₂₀"), de preferencia de 2 a 12 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₁₂"), de mayor preferencia de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₈") o de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₆") o de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₄"). Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butenilo. Los grupos alquinilo se sustituyen o no se sustituyen por los mismos grupos que se describen en la presente como adecuados para alquilo.

"Alquilenilo" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo hidrocarbilo divalente que tiene el número especificado de átomos de carbono que puede enlazar dos grupos juntos diferentes. A veces se refiere a un grupo -(CH₂)_t- donde *t* es 1-8 y de preferencia *t* es 1-6, *t* es 1-4 o *t* es 1-2. Tales grupos pueden denominarse como un alquilenilo C₁-C₈, alquilenilo C₁-C₆, alquilenilo C₁-C₄, etc., donde se especifique, un alquilenilo también puede sustituirse por otros grupos y puede incluir uno o más grados de insaturación (es decir, un alquilenilo o porción de alquilenilo) o anillos. Las valencias abiertas de un alquilenilo no necesitan estar en los extremos opuestos de la cadena. De este modo, los grupos alquilenilo ramificados tales como -CH(Me)-, -CH₂CH(Me)- y -C(Me)₂- también se incluyen dentro del alcance del término 'alquilenilo', cuando son grupos cíclicos tales como ciclopropan-1,1-diilo y grupos insaturados tales como etileno (-CH=CH-) o propileno (-CH₂CH=CH-). Cuando un grupo alquilenilo se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes incluyen aquellos típicamente presentes en los grupos alquilo como se describen en la presente.

"Heteroalquileo" se refiere a un grupo alquileo como se describe anteriormente, en donde uno o más átomos de carbono no contiguos de la cadena alquileo se reemplazan por -N(R)-, -O- o -S(O)_x-, donde R es H o un grupo sustituyente adecuado para una porción amino secundaria y X es 0-2. Por ejemplo, el grupo -O-(CH₂)₁₋₃- es un grupo 'C₂-C₄'-heteroalquileo, donde uno de los átomos de carbono del alquileo correspondiente se reemplaza por O.

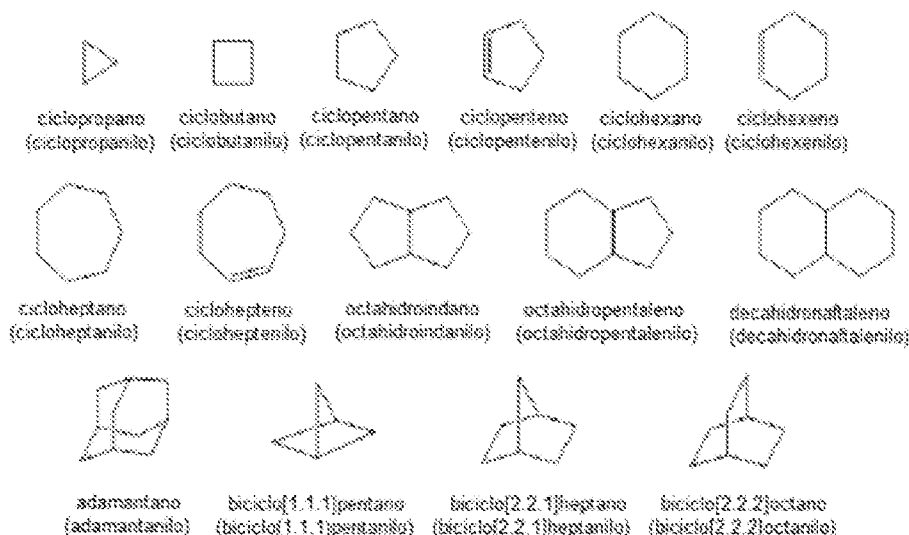
- 5 "Alcoxi" se refiere a un grupo-O-alquilo monovalente, en donde la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alcoxi típicamente contienen de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₈") o de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₆") o de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₄"). Por ejemplo, alcoxi C₁-C₄ incluye metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butiloxi (es decir, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, y -OC(CH₃)₃). Los grupos alcoxi están
- 10 sustituidos o sin sustituir en la porción alquilo por los mismos grupos que se describen en la presente como es adecuado para alquilo. En particular, los grupos alcoxi pueden sustituirse opcionalmente por uno o más átomos de halo y en particular uno o más átomos de flúor, hasta el número total de átomos de hidrógeno presente en la porción de alquilo. Tales grupos se denominan como grupos "haloalcoxi" (o cuando están fluorados, más específicamente como "fluoroalcoxi") que tienen el número especificado de átomos de carbono y se sustituyen por uno o más
- 15 sustituyentes halo, típicamente tales grupos contienen 1-6 átomos de carbono, de preferencia 1-4 átomos de carbono y a veces 1-2 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos de halo (es decir, "haloalcoxi C₁-C₆", "haloalcoxi C₁-C₄" o "haloalcoxi C₁-C₂"). Más específicamente, los grupos alcoxi fluorados pueden denominarse específicamente como "grupos fluoroalcoxi", por ejemplo, grupos fluoroalcoxi C₁-C₆, C₁-C₄ o C₁-C₂, los cuales típicamente se sustituyen por 1, 2 o 3 átomos de flúor. De este modo, un fluoroalcoxi C₁-C₄ incluye por ejemplo trifluorometiloxi (-OCF₃), difluorometiloxi (-OCF₂H), fluorometiloxi (-OCFH₂), y difluoroetiloxi (-OCH₂CF₂H).
- 20 De manera similar, "tioalcoxi" se refiere a un grupo-S-alquilo monovalente, en donde la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono y se sustituye opcionalmente en la porción alquilo por los mismos grupos que se describen en la presente como adecuados para alquilo. Por ejemplo, un tioalcoxi C₁-C₄ incluye -SCH₃ y -SCH₂CH₃.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico saturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono, el cual puede ser un sistema de anillo bicíclico o policíclico puenteado o fusionado, monocíclico,

25 espirocíclico que se conecta a la molécula base a través de un átomo de carbono del anillo cicloalquilo. Típicamente, los grupos cicloalquilo de la invención contienen de 3 a 12 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₁₂"), de preferencia de 3 a 8 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₈"). Los anillos carbocíclicos parcialmente insaturados pueden denominarse como anillos "cicloalqueno". Ejemplos representativos de anillos cicloalquilo y cicloalqueno incluyen,

30 por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno, y adamantano. Los grupos cicloalquilo están sustituidos o sin sustituir por los mismos grupos que se describen en la presente como adecuados para alquilo, excepto que los anillos cicloalquilo también pueden sustituirse por grupos alquilo que tienen el número especificado de átomos de carbono, los cuales además pueden sustituirse opcionalmente como se describe en la presente.

Ejemplos ilustrativos de anillos cicloalquilo y cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



35 "Cicloalquilalquilo" se utiliza para describir un anillo cicloalquilo, típicamente un cicloalquilo C₃-C₈, que se conecta a la molécula base a través de un enlazador alquileo, típicamente un alquileo C₁-C₄. Los grupos cicloalquilalquilo se describen a veces por el número total de átomos de carbono en el anillo carbocíclico y enlazador y típicamente contienen de 4-12 átomos de carbono ("cicloalquilalquilo C₄-C₁₂"). De este modo un grupo ciclopropilmetilo es un grupo

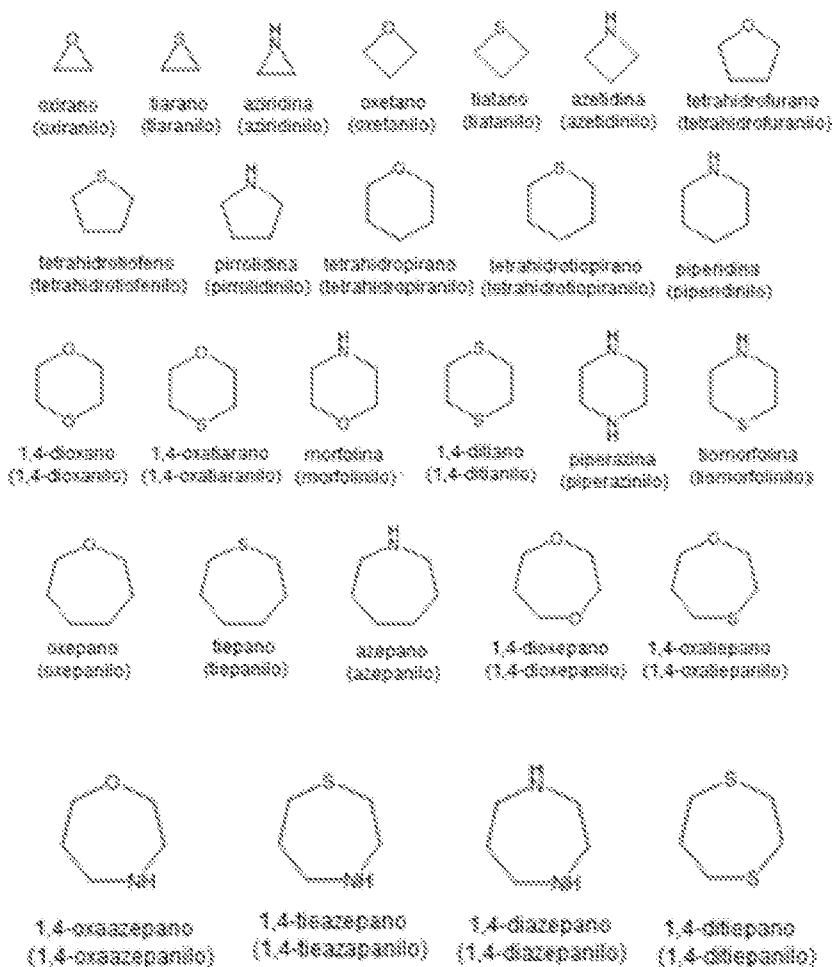
40 cicloalquilo C₄ y un ciclohexiletilo es un cicloalquilalquilo C₈. Los grupos cicloalquilalquilo están sustituidos o sin sustituir en las porciones cicloalquilo y/o alquileo por los mismos grupos que se describen en la presente como es adecuado para los grupos alquilo.

Los términos "heterociclilo" o "heterocíclico" pueden utilizarse de forma intercambiable para referirse a un sistema de anillo saturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos en el anillo, incluyendo al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo, donde los átomos S del anillo se sustituyen opcionalmente por uno o dos grupos oxo (es decir, S(O)_x, donde X es 0, 1 o 2) y donde el anillo heterocíclico se conecta a la molécula base mediante un átomo del anillo, que puede ser C o N. donde se indican específicamente tales anillos heterocíclicos que pueden estar parcialmente insaturados. Los anillos heterocíclicos incluyen anillos que son espirocíclicos, puenteados o fusionados a uno o más de otros anillos heterocíclicos o carbocíclicos, donde tales anillos espirocíclicos, puenteados o fusionados ellos mismos pueden saturarse, insaturarse parcialmente o ser aromáticos hasta el grado de insaturación o aromaticidad que tenga sentido químico, siempre que el punto de unión a la molécula base sea un átomo de la porción heterocíclica del sistema de anillo. De preferencia, los anillos heterocíclicos contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N o S(O)_q como miembros del anillo y de mayor preferencia, de 1 a 2 heteroátomos del anillo, siempre que tales anillos heterocíclicos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos.

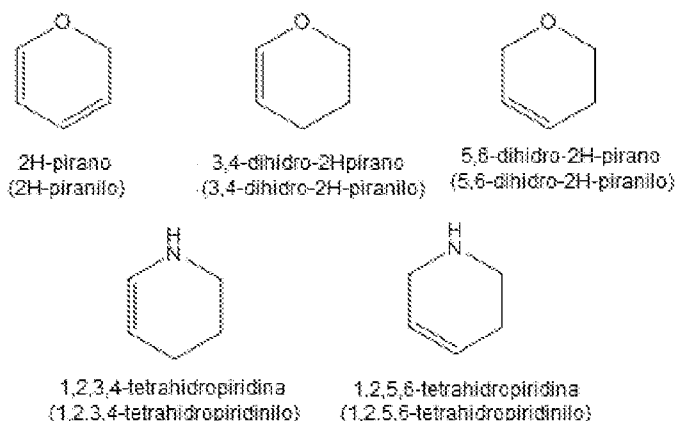
Los grupos heterociclilo están sustituidos o sin sustituir por grupos sustituyentes adecuados, por ejemplo, los mismos grupos que se describen en la presente como adecuados para alquilo, excepto que los anillos heterociclilo también pueden sustituirse por grupos alquilo que tienen el número especificado de átomos de carbono, los cuales además pueden sustituirse opcionalmente como se describe en la presente. Tales sustituyentes pueden estar presentes en el anillo heterocíclico unido en la molécula base, o en un anillo espirocíclico, puenteado o fusionado y unido al mismo. Además, los átomos de nitrógeno del anillo se sustituyen opcionalmente por grupos adecuados para una amina, por ejemplo, alquilo, acilo, carbamoilo, y sulfonilo.

De acuerdo con la definición en la presente, los heterociclos típicamente incluyen grupos heterociclilo de 3-12 miembros, grupos heterociclilo de 3-10 miembros, grupos heterociclilo de 3-8 miembros y de mayor preferencia, grupos heterociclilo de 3-6 miembros.

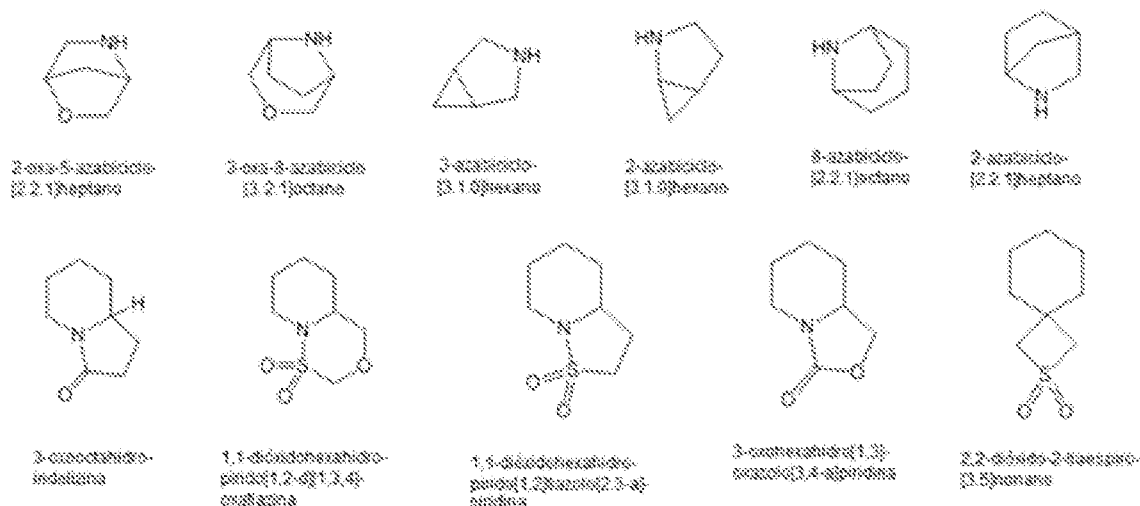
Ejemplos ilustrativos de heterociclos saturados incluyen, pero no se limitan a:



Ejemplos ilustrativos de heterociclos parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a:



Ejemplos ilustrativos de heterociclos espiro, puenteados y fusionados incluyen, pero no se limitan a:



5 En algunas realizaciones, los grupos heterocíclicos contienen 3-12 miembros en el anillo, incluyendo heteroátomos de carbono y que no son de carbono y de modo frecuente, de 3-8 o 3-6 miembros en el anillo. En ciertas realizaciones preferidas, los grupos sustituyentes que comprenden heterociclos de 3-12 miembros se seleccionan de anillos de azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, diazepano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolino y tiomorfolino, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente como se describe para el grupo sustituyente particular, hasta el grado de que tal sustitución tenga sentido químico.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, los grupos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes opcionales y de preferencia por 1 a 3 sustituyentes opcionales.

Se entenderá que no más de dos átomos de N, O u S se conectan de forma ordinaria y secuencial, excepto donde se une un grupo oxo al N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo o en el caso de ciertos anillos heteroaromáticos, tales como triazina, triazol, tetrazol, oxadiazol, y tiadiazol.

15 El término "heterociclilalquilo" puede utilizarse para describir un grupo heterocíclico del tamaño especificado que se conecta a la molécula base a través de un enlazador alquileo de la longitud especificada. Típicamente, tales grupos contienen un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido unido a la molécula base a través de un enlazador alquileo C₁-C₄. Donde como se indica, tales grupos se sustituyen opcionalmente en la porción alquileo por los mismos grupos que se describen en la presente como adecuados para los grupos alquilo y en la porción heterocíclica por los grupos descritos como adecuados para los anillos heterocíclicos.

25 "Ariilo" o "aromático" se refiere a un Sistema de anillo bicíclico o policíclico, monocíclico o fusionado opcionalmente sustituido que tiene las características bien conocidas de aromaticidad, en donde al menos un anillo contiene un sistema pi electrónico completamente conjugado. Típicamente, los grupos ariilo contienen de 6 a 20 átomos de carbono ("ariilo C₆-C₂₀") como miembros del anillo, de preferencia de 6 a 14 átomos de carbono ("ariilo C₆-C₁₄") o de mayor preferencia, de 6 a 12 átomos de carbono ("ariilo C₆-C₁₂"). Los grupos ariilo fusionados pueden incluir un anillo de ariilo (por ejemplo, un anillo fenilo) fusionado a otro anillo de ariilo o heteroariilo o fusionado a un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, siempre que el punto de unión a la molécula base en tales sistemas

de anillo fusionado sea un átomo de la porción aromática del sistema de anillo. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo arilo está sustituido o sin sustituir como se describe además en la presente.

De manera similar, "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a sistemas de anillo bicíclico o policíclico, monocíclico o fusionado que tienen las características bien conocidas de aromaticidad que contienen el número especificado de átomos del anillo e incluyen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo en un anillo aromático. La inclusión de un heteroátomo permite la aromaticidad en los anillos de 5 miembros, así como en los anillos de 6 miembros. Típicamente, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 20 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-20 miembros"), de preferencia de 5 a 14 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-14 miembros") y de mayor preferencia de 5 a 12 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-12 miembros"). Los anillos heteroarilo están unidos a la molécula base mediante un átomo del anillo del anillo heteroaromático, de modo que se mantiene la aromaticidad. De este modo, los anillos heteroarilo de 6 miembros pueden unirse a la molécula base mediante un átomo de carbono del anillo, mientras que los anillos heteroarilo de 5 miembros pueden unirse a la molécula base mediante un átomo de carbono o nitrógeno del anillo. Los grupos heteroarilo también pueden fusionarse a otro anillo de arilo o heteroarilo o fusionarse a un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, siempre que el punto de unión a la molécula base en tales sistemas de anillo fusionado sea un átomo de la porción heteroaromática del sistema de anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo sin sustituir a menudo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, benzofurano, benzotiofeno, indol, bencimidazol, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, triazina, naftiridina y carbazol. En realizaciones preferidas frecuentes, los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros se seleccionan del grupo que consiste de anillos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. El grupo heteroarilo está sustituido o sin sustituir como se describe además en la presente.

Las porciones arilo y heteroarilo descritas en la presente cuando se sustituyen opcionalmente pueden sustituirse por uno o más grupos sustituyentes, los cuales se seleccionan independientemente a menos que se indique de otro modo. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en la porción arilo, heteroarilo o heterociclilo hasta el grado de que tal sustitución tenga sentido químico y se mantenga la aromaticidad en el caso de los anillos de arilo y heteroarilo. Los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos típicamente contienen de 1 a 5 sustituyentes opcionales, a veces de 1 a 4 sustituyentes opcionales, de preferencia de 1 a 3 sustituyentes opcionales o de mayor preferencia de 1-2 sustituyentes opcionales.

En realizaciones típicas, la sustitución opcional en anillos arilo, heteroarilo y heterociclilo incluye uno o más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 3. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a:



pirrol
(pirrola)



furan
(furanio)



tiófeno
(tiofeno)



pirazol
(pirazolo)



imidazol
(imidazolo)



isoxazol
(isoxazolo)



oxazol
(oxazolo)



isotiazol
(isotiazolo)



tiazol
(tiazolo)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolo)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolo)



1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolo)



1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolo)



1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolo)



1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolo)



1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolo)



1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolo)



1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolo)



1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolo)



tetrazol
(tetrazolo)



piridina
(piridinio)



piridazina
(piridazinio)

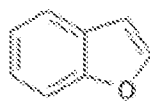


pirimidina
(pirimidinio)



pirazina
(pirazinio)

Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo fusionado incluyen, pero no se limitan a:



benzofuran
(benzofurano)



benzotiofeno
(benzotiofeno)



indol
(indolil)



benzimidazol
(benzimidazolo)



indazol
(indazolo)



benzotriazol
(benzotriazole)



pyrrolo[3,2-b]pyridina
(pyrrolo[3,2-b]pyridine)



pyrrolo[2,3-c]pyridina
(pyrrolo[2,3-c]pyridine)



pyrrolo[3,2-c]pyridina
(pyrrolo[3,2-c]pyridine)



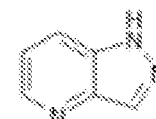
pyrrolo[2,2-b]pyridina
(pyrrolo[2,2-b]pyridine)



imidazo[4,5-a]pyridina
(imidazo[4,5-a]pyridine)



imidazo[4,5-c]pyridina
(imidazo[4,5-c]pyridine)



pyrazolo[4,3-a]pyridina
(pyrazolo[4,3-a]pyridine)



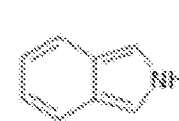
pyrazolo[3,4-a]pyridina
(pyrazolo[3,4-a]pyridine)



pyrazolo[3,4-b]pyridina
(pyrazolo[3,4-b]pyridine)



pyrazolo[3,4-c]pyridina
(pyrazolo[3,4-c]pyridine)



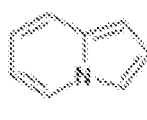
isoxindol
(isoxindole)



indazol
(indazole)



purina
(purine)



indolizina
(indolizine)



imidazo[1,2-a]pyridina
(imidazo[1,2-a]pyridine)



imidazo[1,5-a]pyridina
(imidazo[1,5-a]pyridine)



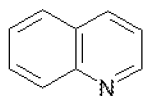
pyrazolo[1,5-a]pyridina
(pyrazolo[1,5-a]pyridine)



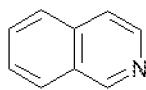
pyrrolo[1,2-b]pyridina
(pyrrolo[1,2-b]pyridine)



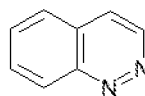
imidazo[1,2-c]pyrimidina
(imidazo[1,2-c]pyrimidine)



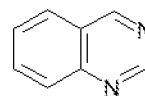
quinolina
(quinolinilo)



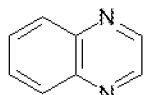
isoquinolina
(isoquinolinilo)



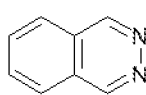
cinnolina
(cinnolinilo)



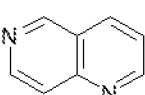
quinoxalina
(azaquinazolina)



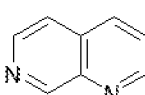
quinoxalina
(quinoxalinilo)



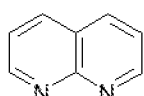
ftalazina
(ftalazinilo)



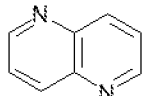
1,6-naftiridina
(1,6-naftiridinilo)



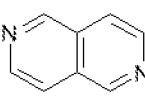
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinilo)



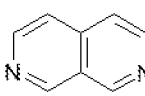
1,8-naftiridina
(1,8-naftiridinilo)



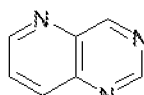
1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinilo)



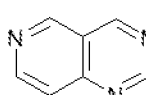
2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinilo)



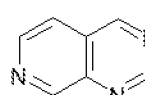
2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinilo)



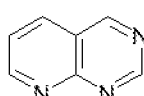
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido[3,2-c]pirimidinilo)



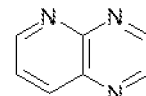
pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-c]pirimidinilo)



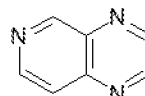
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-c]pirimidinilo)



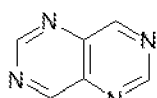
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-c]pirimidinilo)



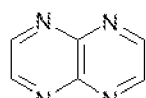
pirido[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



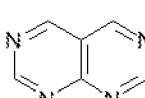
pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-c]pirazinilo)



pirimido[5,4-d]pirimidina
(pirimido[5,4-d]pirimidinilo)



pirazino[2,3-b]pirazina
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)



pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

Un grupo "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se describe en la presente que está enlazado a la molécula base a través de un alquileno o enlazador similar. Los grupos arilalquilo se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo y el enlazador. De este modo, un grupo bencilo es un grupo arilalquilo C₇ y un feniletilo es un arilalquilo C₈. Típicamente, los grupos arilalquilo contienen 7-16 átomos de carbono ("arilalquilo C₇-C₁₆"), en donde la porción arilo contiene 6-12 átomos de carbono y la porción alquileno contiene 1-4 átomos de carbono. Tales grupos también pueden representarse como alquileno C₁.C₄-arilo C₆-C₁₂.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo como se describe anteriormente que está unido a la molécula base a través de un enlazador alquileno y difiere de "arilalquilo" en que al menos un átomo del anillo de la porción aromática es un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los grupos heteroarilalquilo a veces se describen en la presente de acuerdo con el número total de átomos sin hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y el enlazador combinados, excluyendo grupos sustituyentes. De este modo, por ejemplo, el piridinilmetilo puede denominarse como un heteroarilalquilo de "C₇". Típicamente, los grupos heteroarilalquilo sin sustituir contienen 6-20 átomos sin hidrógeno (incluyendo átomos de C, N, S y O), en donde la porción heteroarilo típicamente contiene 5-12 átomos y la porción alquileno típicamente contiene 1-4 átomos de carbono. Tales grupos también pueden representarse como heteroarilalquileno C₁.C₄ de 5-12 miembros.

De manera similar, "arilalcoxi" y "heteroarilalcoxi" se refieren a grupos arilo y heteroarilo unidos a la molécula base a través de un enlazador heteroalquileno (es decir, -O-alquileno-), en donde los grupos se describen de acuerdo con el número total de átomos sin hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y enlazador combinados. De este modo, los grupos -O-CH₂.fenilo y -O-CH₂.piridinilo podrían denominarse como grupos arilalcoxi C₈ y heteroarilalcoxi

C₈, respectivamente.

Donde un grupo arilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalquilo o heteroarilalcoxi se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes pueden estar ya sea en la porción del enlazador divalente o en la porción arilo o heteroarilo del grupo. Los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción alquileo o heteroalquileo son las mismas que las descritas anteriormente para los grupos alquilo o alcoxi generalmente, mientras que los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción arilo o heteroarilo son las mismas que las descritas anteriormente para los grupos arilo o heteroarilo generalmente.

"Hidroxi" se refiere a un grupo OH.

"Aciloxi" se refiere a un grupo monovalente de $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo}$, en donde la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C₁-C₈, de preferencia C₁-C₆ o C₁-C₄) que se sustituye opcionalmente por grupos adecuados para alquilo. De este modo, aciloxi C₁-C₄ incluye un sustituyente de $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo}$ C₁-C₄, por ejemplo, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$.

"Acilo" se refiere a un grupo monovalente de $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$, en donde la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C₁-C₈, de preferencia C₁-C₆ o C₁-C₄) y puede sustituirse opcionalmente por grupos adecuados para alquilo, por ejemplo, por F, OH o alcoxi. De este modo, el $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$ C₁-C₄ opcionalmente sustituido incluye grupos acilo sin sustituir, tales como $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (es decir, acetilo) y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ (es decir, propionilo), así como grupos acilo sustituidos.

"Acilamino" se refiere a un grupo monovalente, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo}$ o $-\text{NRC}(\text{O})\text{alquilo}$, en donde la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C₁-C₈, de preferencia C₁-C₆ o C₁-C₄) y se sustituye opcionalmente por grupos adecuados para alquilo.

"Ariloxi" o "heteroariloxi" se refiere a O-arilo u O-heteroarilo, en cada caso donde arilo y heteroarilo son como se definen además en la presente.

"Arilamino" o "heteroarilamino" se refiere a un $-\text{NH}$ -arilo, $-\text{NR}$ -arilo, $-\text{NH}$ -heteroarilo o $-\text{NR}$ -heteroarilo, en cada caso donde arilo y heteroarilo son como se definen además en la presente y R representa un sustituyente adecuado para una amina, por ejemplo, un grupo alquilo, acilo, carbamilo o sulfonilo.

"Ciano" se refiere a un grupo $-\text{C}\equiv\text{N}$.

"Amino sin sustituir" se refiere a un grupo $-\text{NH}_2$, donde el amino se describe como sustituido u opcionalmente sustituido, el término incluye grupos de la forma $-\text{NR}^x\text{R}^y$. Por ejemplo, "alquilamino" se refiere a un grupo $-\text{NR}^x\text{R}^y$, en donde uno de R^x y R^y es una porción alquilo y el otro es H y "dialquilamino" se refiere a $-\text{NR}^x\text{R}^y$ en donde ambos de R^x y R^y son porciones alquilo, donde las porciones alquilo tienen el número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, $-\text{NH}$ -alquilo C₁-C₄ o $-\text{N}(\text{alquilo C}_1\text{-C}_4)_2$). Típicamente, los sustituyentes de alquilo en las aminas contienen de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 6 átomos de carbono o de mayor preferencia de 1 a 4 átomos de carbono. R^x y R^y también se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar un anillo heterocíclico de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales puede el mismo ser opcionalmente sustituido como se describe en la presente para los anillos heterocíclico o heteroarilo y que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S(O)_x donde X es 0-2 como miembros del anillo, siempre que tales anillos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (F, Cl, Br, I). De preferencia, halo se refiere a flúor o cloro (F o Cl).

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede, pero no necesariamente ocurrir y la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia aparece y casos en los cuales donde no.

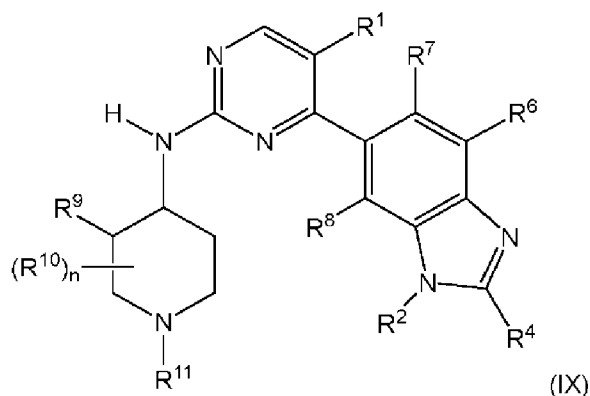
Los términos "opcionalmente sustituido" y "sustituido o sin sustituir" puede utilizarse de forma intercambiable para indicar que el grupo particular que se describe puede tener sustituyentes sin hidrógeno o no (es decir, no sustituidos) o el grupo puede tener uno o más sustituyentes sin hidrógeno (es decir, sustituidos). Si no se especifica de otro modo, el número total de sustituyentes que puede estar presente es igual al número de átomos de H presentes en la forma no sustituida del grupo que se describe, donde un sustituyente opcional se une mediante un doble enlace, tal como un sustituyente oxo (=O), el grupo ocupa dos valencias disponibles de modo que el número total de otros sustituyentes que se incluyen se reducen por dos.

De modo frecuente, los grupos opcionalmente sustituidos se sustituyen por 1 o más sustituyentes seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes opcionales. En algunas realizaciones, los grupos opcionalmente sustituidos se sustituyen por 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes opcionales. Por ejemplo, un grupo alquilo descrito como opcionalmente sustituido por R^x significa que el grupo alquilo se sustituye opcionalmente por 1 o más sustituyentes R^x seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes R^x proporcionada para el grupo alquilo, donde se considere necesario, puede revisarse la descripción

de un grupo opcionalmente sustituido en la presente para establecer que el grupo se sustituye opcionalmente por 1 o más de los sustituyentes indicados. En caso donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de una lista de alternativas, los grupos seleccionados se seleccionan independientemente y pueden ser iguales o diferentes.

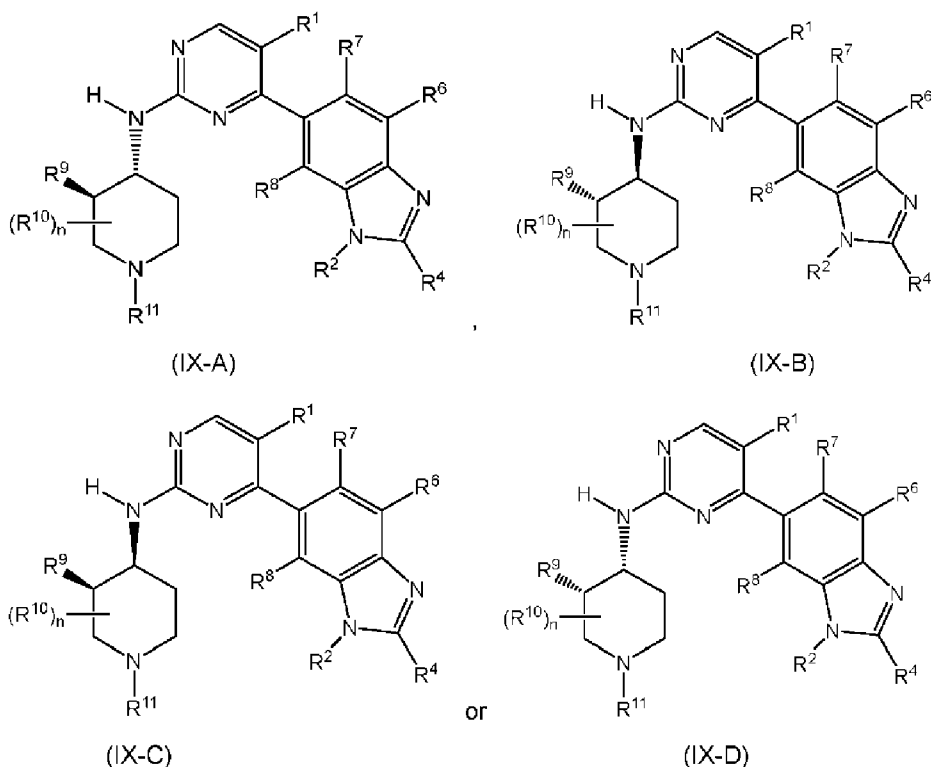
5 Durante la descripción, se entenderá que el número y naturaleza de grupos sustituyentes opcionales se limitará al grado en que tales sustituciones tengan sentido químico.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (IX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente:

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IX) tiene la estereoquímica absoluta como se muestra en una de las Fórmulas (IX-A), (IX-B), (IX-C) o (IX-D):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Cada uno de los aspectos y realizaciones descritos en este documento con respecto a la Fórmula (IX) también es aplicable a compuestos de Fórmulas (IX-A), (IX-B), (IX-C) o (IX-D).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IX), (IX-A), (IX-B), (IX-C) o (IX-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de dos o más, preferiblemente tres o más, y más preferiblemente cuatro o más, de las siguientes características: R¹ es Cl; R² es alquilo C₁-C₅; o R² es i-C₃H₇; R⁴ es alquilo C₁-C₄, donde dicho alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido por R²⁰, donde R²⁰ es OH; o R⁴ es

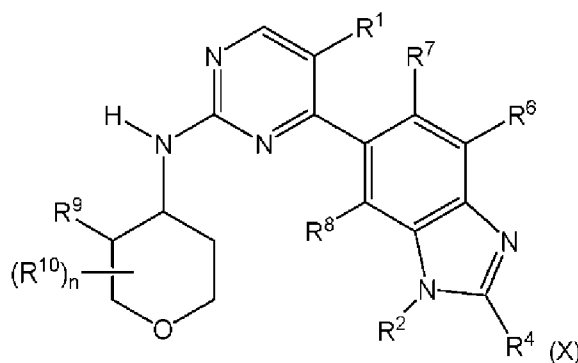
$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ o $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$; R^6 es F; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es OH; R^{11} es SO_2R^{14} ; R^{14} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; n es 0 y R^{10} está usente.

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IX), (IX-A), (IX-B), (IX-C) o (IX-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde: R^1 es Cl; R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; o R^2 es $i\text{-C}_3\text{H}_7$; R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido por R^{20} , donde R^{20} es OH; o R^4 es $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ o $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$; R^6 es F; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es OH; R^{11} es SO_2R^{14} ; R^{14} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; n es 0 y R^{10} está usente.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmulas (IX), (IX-A), (IX-B), (IX-C) o (IX-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de dos o más, preferiblemente tres o más, y más preferiblemente cuatro o más, de las siguientes características: R^1 es F o Cl; R^2 es CH_3 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_4\text{H}_9$, $s\text{-C}_4\text{H}_9$, $t\text{-C}_4\text{H}_9$, CH_2F , CHF_2 , CH_2CHF_2 o oxetan-3-ilo; R^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ está opcionalmente sustituido por OH, NH_2 , NHCH_3 o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; o R^4 es H, CH_3 , C_2H_5 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o CH_2NH_2 ; R^6 es H o F; R^7 y R^8 son H; R^9 es OH; n es 0 y R^{10} está usente; R^{11} es SO_2R^{14} ; y R^{14} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

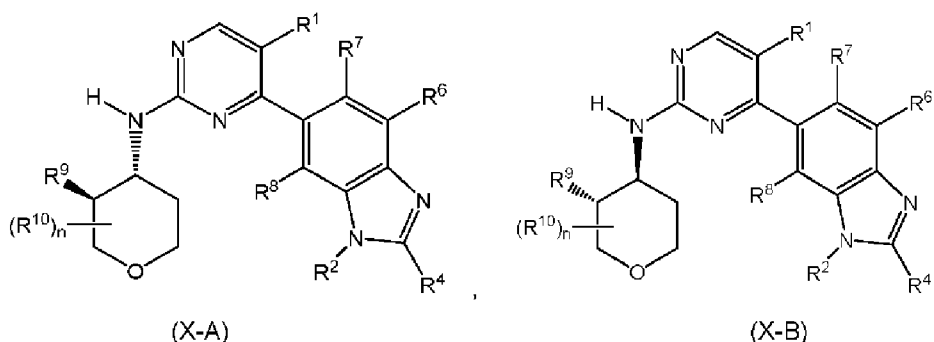
En realizaciones específicas, la invención proporciona un compuesto de Fórmulas (IX), (IX-A), (IX-B), (IX-C) o (IX-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de dos o más, preferiblemente tres o más, y más preferiblemente cuatro o más, de las siguientes características: R^1 es Cl; R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$; R^4 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, donde dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ está opcionalmente sustituido por R^{20} ; R^6 es F; R^7 y R^8 son H; R^9 es OH; R^{11} es SO_2R^{14} ; R^{14} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y R^{20} es OH.

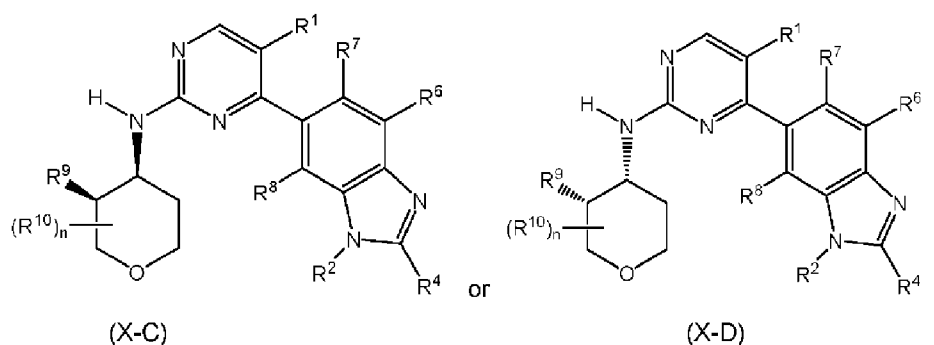
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (X):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, as previously defined.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (X) tiene la estereoquímica absoluta como se muestra en una de las Fórmulas (X-A), (X-B), (X-C) o (X-D):





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cada uno de los aspectos y realizaciones descritos en este documento con respecto a la Fórmula (X) también es aplicable a compuestos de Fórmulas (X-A), (X-B), (X-C) o (X-D).

- 5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (X), (X-A), (X-B), (X-C) o (X-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de dos o más, preferiblemente tres o más, y más preferiblemente cuatro o más, de las siguientes características: R^1 es Cl; R^2 es alquilo C_1-C_5 ; o R^2 es $i-C_3H_7$; R^4 es alquilo C_1-C_4 , donde dicho alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por R^{20} , donde R^{20} es OH; o R^4 es $CH(OH)CH_3$ o $C(OH)(CH_3)_2$; R^6 es F; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es OH; n es 0 y R^{10} está usente.
- 10 En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (X), (X-A), (X-B), (X-C) o (X-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: R^1 es Cl; R^2 es alquilo C_1-C_5 ; o R^2 es $i-C_3H_7$; R^4 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por R^{20} , donde R^{20} es OH; o R^4 es $CH(OH)CH_3$ o $C(OH)(CH_3)_2$; R^6 es F; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es OH; n es 0 y R^{10} está usente.

- 15 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmulas (X), (X-A), (X-B), (X-C) o (X-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de dos o más, preferiblemente tres o más, y más preferiblemente cuatro o más, de las siguientes características: R^1 es F o Cl; R^2 es alquilo C_1-C_5 , fluoroalquilo C_1-C_5 o heterociclilo de 3 a 6 miembros; o R^2 es CH_3 , $i-C_3H_7$, $i-C_4H_9$, $s-C_4H_9$, $t-C_4H_9$, CH_2F , CHF_2 , CH_2CHF_2 o oxetan-3-ilo; R^4 es H o alquilo C_1-C_4 , donde dicho alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por OH, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$; o R^4 es H, CH_3 , C_2H_5 , CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $C(OH)(CH_3)_2$ o CH_2CH_2OH ; R^6 es H o F; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es OH; n es 0 y R^{10} está usente.
- 20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(3R,4R)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

- 25 (3R,4R)-4-({4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

4-(1-tert-butil-4-fluoro-1H-benzimidazol-6-il)-5-fluoro-N-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-2-amina;

(3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

- 30 (3R,4R)-4-({5-etil-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

(3R,4R)-4-({4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]-5-metilpirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

(3R,4R)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

- 35 (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

(3R,4R)-4-({4-[1-(azetidion-3-il)-4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-6-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

(3R,4R)-4-({4-(1-tert-butil-1H-benzimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

- 40 (3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;

- (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)piperidin-3-ol;
 1-[(3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]etanona;
- (3*R*,4*R*)-4-[[4-(1-*tert*-butil-4-fluoro-1*H*-benzimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;
- 5 (3*S*,4*S*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-metilpiperidin-3-ol;
 (3*S*,4*S*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;
- 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol];
- 10 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol];
 (2*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-4-[[4-(1-*tert*-butil-4-fluoro-1*H*-benzimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-hidroxipropan-1-one;
- (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol;
- 15 (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol; y
 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol];
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos ejemplificados en los Ejemplos proporcionados en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro aspecto, la invención proporciona (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol.
- En otro aspecto, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol.
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otro aspecto, la invención proporciona 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol.
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol.
- Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos de la invención o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, la composición farmacéutica además comprende al menos un agente terapéutico anti-cáncer adicional.
- 40 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende al menos un agente terapéutico anti-cáncer adicional. En algunas de tales realizaciones, la combinación proporciona un efecto anti-cáncer aditivo, mayor que aditivo o sinérgico.

El término "aditivo" se utiliza para significar que el resultado de la combinación de dos compuestos, componentes o agentes dirigidos no es mayor que la suma de cada compuesto, componente o agente dirigido de forma individual.

El término "sinergia" o "sinérgica" se utiliza para significar que el resultado de la combinación de dos compuestos, componentes o agentes dirigidos es mayor que la suma de cada compuesto, componente o agente dirigido de forma individual. Esta mejora en la enfermedad, padecimiento o trastorno que se trata es un efecto "sinérgico". Una "cantidad sinérgica" es una cantidad de la combinación de los dos compuestos, componentes o agentes dirigidos que resulta en un efecto sinérgico, cuando "sinérgico" se define en la presente.

Determinar una interacción sinérgica entre uno o dos componentes, el margen óptimo para el efecto y los márgenes de dosis absoluta de cada componente para el efecto pueden medirse definitivamente mediante la administración de los componentes sobre diferentes márgenes de dosis y/o relaciones de dosis para pacientes en necesidad de tratamiento. Sin embargo, la observación de sinergia en modelos *in vitro* o en modelos *in vivo* puede ser predictiva del efecto en humanos y otras especies y los modelos *in vitro* o modelos *in vivo* existen, como se describe en la presente, para medir un efecto sinérgico. Los resultados de tales estudios también pueden utilizarse para predecir una dosis efectiva y márgenes de relación de la concentración plasmática y las dosis absolutas y concentraciones plasmáticas requeridas en humanos y otras especies tales como mediante la aplicación de procedimientos de farmacocinética y/o farmacodinámica.

A menos que se indique de otro modo, todas las referencias en la presente a los compuestos inventivos incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos y a solvatos, hidratos y complejos de sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales de adición ácida y sales de adición básica de los compuestos de una de las fórmulas proporcionadas en la presente. Como se utiliza en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas del compuesto original. Como se utiliza en la presente, la frase "sales farmacéuticamente aceptables", a menos que se indique de otro modo, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Por ejemplo, los compuestos de la invención que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración en animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente no aceptable y después simplemente convertir el último de vuelta al compuesto de base libre mediante el tratamiento con un reactivo alcalino y convertir posteriormente la última base libre a una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de esta invención pueden prepararse al tratar el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del mineral o ácido orgánico seleccionado en un medio de solvente acuoso o en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del solvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal ácida deseada también puede precipitarse a partir de una solución de la base libre en un solvente orgánico al agregar un mineral o ácido orgánico apropiado a la solución.

Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable de tales compuestos básicos de aquellos que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato.

Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, sales de acetato, acrilato, bencensulfonato, benzoato (tales como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butin-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisliato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, γ -hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metan-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fospato/difosfato, poligalacturonato, propansulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, piro-sulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclarato, tosilato y valerato.

Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos de la invención que incluyen una porción básica tal como un grupo amino puede formar sales

farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

Alternativamente, los compuestos útiles que son de naturaleza ácida pueden ser capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y en particular, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente. Estas sales pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similar. Estas sales también pueden prepararse al tratar los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y entonces evaporar la solución resultante hasta sequedad, de preferencia bajo presión reducida. Alternativamente, también pueden prepararse al mezclar juntas las soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y después evaporar la solución resultante hasta sequedad de la misma manera como antes. En cualquier caso, las cantidades estequiométricas de los reactivos de preferencia se emplean con el fin de asegurar el término de la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado.

Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son aquellos que forman sales básicas no tóxicas con tales compuestos. Tales sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina soluble en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina) y el alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para elaborar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención y formas de base libre y sales de interconversión, se conocen por aquel con experiencia en la técnica.

Las sales de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos por aquel con experiencia en la técnica. Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos inventivos puede prepararse fácilmente al mezclar juntos las soluciones del compuesto y el ácido o base deseada, como sea apropiado. La sal puede precipitarse de la solución y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

Se entenderá por aquel con experiencia en la técnica que los compuestos de la invención en forma de base libre tienen una funcionalidad básica que puede convertirse a las sales de adición ácida al tratar con un exceso estequiométrico del ácido apropiado. Las sales de adición ácida de los compuestos de la invención pueden reconvertirse a la base libre correspondiente al tratar con un exceso estequiométrico de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio, típicamente en presencia de un solvente acuoso y a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y 100°C. La forma de base libre puede aislarse por medios convencionales tales como la extracción con un solvente orgánico. Además, las sales de adición ácida de los compuestos de la invención pueden intercambiarse al tomar ventaja de las solubilidades diferenciales de las sales, volatilidades o acideces de los ácidos o al tratar con la resina de intercambio iónico cargada de forma apropiada. Por ejemplo, el intercambio puede afectarse por la reacción de una sal de los compuestos de la invención con un leve exceso estequiométrico de un ácido con una pK inferior que el componente ácido de la sal de partida. Esta conversión se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y el punto de ebullición del solvente se utiliza como el medio para el procedimiento. Los intercambios similares son posibles con las sales de adición básica, típicamente mediante la intermediación de la forma de base libre.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. Cuando el solvente o agua está fuertemente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida e independiente de humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua se une débilmente como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de las condiciones de humedad y sequedad. En tales casos, la no estequiometría será la norma. El término 'solvato' se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención también pueden existir en forma de complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en donde en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades

estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase *Farm Sci*, **64** (8), 1269-1288 por Haleblan (August 1975).

Certos derivados de los compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran a un paciente, pueden convertirse en los compuestos inventivos, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos por ejemplo, pueden producirse al reemplazar las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos inventivos con ciertas porciones conocidas por aquel con experiencia en la técnica como 'pro-porciones' como se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos no limitantes de los profármacos incluyen:

(i) cuando el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con alquilo de (C₁-C₈);

(ii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con alcanilo oximetilo de (C₁-C₆) o con un grupo éter fosfato; y

(iii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, el reemplazo de uno o ambos hidrógenos con un grupo metabólicamente lábil y adecuado, tal como una amida, carbamato, urea, fosfonato, sulfonato, etc.

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, ciertos compuestos inventivos pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros de los compuestos inventivos.

También pueden existir metabolitos de compuestos de las fórmulas descritas en la presente, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco.

Los compuestos de las fórmulas proporcionadas en la presente pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en la presente utilizando una línea continua (—), una línea tipo cuña () o una línea tipo cuña punteada (······). Se incluye el uso de una línea continua para representar enlaces en átomos de carbono asimétricos que se entiende que indica que todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de ya sea una cuña continua o punteada para representar los enlaces en los átomos asimétricos se entiende que indica que sólo el estereoisómero mostrado está destinado a incluirse. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces en los átomos de carbono asimétrico se entiende que indica que todos los estereoisómeros posibles se entiende que están incluidos y el estereocentro está unido. Por ejemplo, a menos que se establezca lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces en uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces en otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto se entiende que indica que está presente una mezcla de diastereómeros.

Los compuestos de la invención que tienen centros quirales pueden existir como estereoisómeros, tales como racematos, enantiómeros o diastereómeros.

Los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas en la presente pueden incluir isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, que incluyen compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo; y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos).

También se incluyen sales de adición ácida o sales de adición básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Cuando se cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real) denominado anteriormente en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El Segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una que comprende un solo enantiómero.

Los compuestos de la invención pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en diversas formas tautoméricas, incluyendo las formas de enol e imina y la forma de ceto y enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas de tales formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En la forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Incluso si bien puede describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de las fórmulas proporcionadas.

Además, algunos de los compuestos de la invención pueden formar atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos). Los atropisómeros son estereoisómeros conformacionales que aparecen cuando se evita la rotación sobre un solo enlace en la molécula o se ralentiza en gran medida como resultado de las interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace simple no son simétricos. La interconversión de los atropisómeros es lo suficientemente lenta para permitir la separación y aislamiento bajo condiciones predeterminadas. La barrera de energía para la racemización térmica puede determinarse mediante el obstáculo estérico para la rotación libre de uno o más enlaces que forman un eje quiral.

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles los isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos. Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por aquel con experiencia en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC) o cromatografía crítica de superfluido (SFC).

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o en el caso cuando el compuesto contiene una porción ácida o básica, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diaestereoisómeros se convierte a los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por aquel con experiencia en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en una forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste de un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano que contiene de 0 a 50% de isopropanol, normalmente de 2 a 20% y de 0 a 5% de una alquilamina, normalmente dietilamina al 0.1%. La concentración del eluato permite la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por aquel con experiencia en la técnica; Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

La pureza enantiomérica de los compuestos descritos en la presente puede describirse en términos de exceso enantiomérico (ee), el cual indica el grado en el cual una muestra contiene un enantiómero en mayores cantidades que el otro. Una mezcla racémica tiene un ee de 0%, mientras que un enantiómero simple completamente puro tiene un ee de 100%. De forma similar, la pureza diastereomérica puede describirse en términos de exceso diastereomérico (de).

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, los cuales son idénticos a aquellos mencionados en una de las fórmulas proporcionadas, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan mediante un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrada en la naturaleza.

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquel con experiencia en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en la presente, utilizando un reactivo apropiado isotópicamente marcado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como pero no limitados a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la invención, por ejemplo, aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren en particular los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse en general al llevar a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes al sustituir un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente no marcado.

Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos

o amorfos de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por aspersión o secado por evaporación. Puede utilizarse el secado por microondas o radiofrecuencia.

Procedimientos y usos terapéuticos

- 5 La invención además proporciona procedimientos y usos terapéuticos que comprenden administrar los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

10 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente terapéutico anti-cáncer), cuyas cantidades son efectivas juntas para tratar el crecimiento celular anormal.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto en necesidad del mismo, cuya composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento, en particular un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal.

25 En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en la presente, el crecimiento celular anormal es cáncer. Los compuestos de la invención pueden administrarse como agentes únicos o pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos anti-cáncer, en particular con agentes estándar o de cuidado apropiados para el cáncer particular.

30 En algunas realizaciones, los procedimientos proporcionados resultan en uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibir la proliferación de células cancerígenas; (2) inhibir la invasividad de las células cancerígenas; (3) inducir la apoptosis de las células cancerígenas; (4) inhibir metástasis en células cancerígenas; o (5) inhibir la angiogénesis.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por CDK4 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es efectiva para tratar el trastorno, en particular cáncer.

35 En aspectos y realizaciones preferidos de los compuestos, composiciones, procedimientos y usos descritos en la presente, los compuestos de la invención son selectivos para CDK4 sobre CDK6. En realizaciones frecuentes, la afinidad de unión para CDK6 es al menos de 10 veces, 15 veces, 20 veces, 25 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 75 veces, 100 veces o mayor de 100 veces más grande que la afinidad de unión para CDK4.

40 En vista del papel potencial de CDK6 en las toxicidades hematológicas, tales como neutropenia o leucopenia, un inhibidor selectivo de CDK4 puede proporcionar un perfil de seguridad mejorado, un esquema de dosificación mejorado (por ejemplo, al reducir la necesidad de una reducción de la dosis o dosificación en días festivos) y/o una eficacia general intensificada, debido al potencial de una dosificación mayor, el uso de un régimen de dosificación continua y/o tiempo prolongado de tratamiento general cuando se compara con los inhibidores de CDK4/6 duales actuales. Los modelos animales para evaluar la neutropenia se describen en la técnica. Por ejemplo, véase Fine et al. A Specific Stimulator of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Accelerates Recover from Cyclophosphamide-Induced Neutropenia in the Mouse (1997) Blood, 90(2):795-802; Hu et al., Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies (2016), Clin. Cancer Res. 22(8):2000-2008.

También puede ser preferible obtener una selectividad en CDK4 sobre otras CDK, tales como CDK1, CDK2 o CDK9.

50 Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación de células cancerígenas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la proliferación celular.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la invasividad de las células cancerígenas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la invasividad celular.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inducir apoptosis en una célula cancerígena en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inducir la apoptosis.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir metástasis en células cancerígenas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la metástasis celular.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la angiogénesis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la angiogénesis.

- 15 En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en la presente, el crecimiento celular anormal es cáncer. En algunas de tales realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (incluyendo NSCLC, SCLC, carcinoma o adenocarcinoma de células escamosas), cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de riñón (incluyendo RCC), cáncer hepático (incluyendo HCC), cáncer pancreático, cáncer de estómago (es decir, gástrico) y cáncer de tiroides. En realizaciones adicionales de los procedimientos proporcionados en la presente, el
- 20 cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer esofágico, cáncer hepático, cáncer pancreático y cáncer de estómago.

- En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, incluyendo, por ejemplo, positivo a ER/positivo a HR, Cáncer de mama negativo a HER2; positivo a ER/positivo a HR, Cáncer de mama positivo a HER2; cáncer de mama triple negativo (TNBC); o cáncer de mama inflamatorio. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama endócrino resistente, cáncer de mama resistente a trastuzumab o pertuzumab o cáncer de mama que demuestra resistencia
- 25 primaria o adquirida a la inhibición de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama resistente avanzado o metastásico.

- En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como primera línea de terapia. En otras realizaciones, el compuesto de la invención se administra como segunda línea de terapia (o posterior). En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como segunda línea de terapia (o posterior) después del
- 30 tratamiento con un agente terapéutico endócrino y/o un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como segunda línea de terapia (o posterior) después del tratamiento con un agente terapéutico endócrino, por ejemplo, un inhibidor de aromataza, un SERM o un SERD. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como segunda línea de terapia (o posterior) después del tratamiento con un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como segunda línea de
- 35 terapia (o posterior) después del tratamiento con uno o más regímenes de quimioterapia, por ejemplo, incluyendo taxanos o agentes de platino. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como segunda línea de terapia (o posterior) después del tratamiento con agentes HER2 dirigidos, por ejemplo, trastuzumab.

- Como se utiliza en la presente, una "dosificación efectiva" o "cantidad efectiva" de fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para afectar cualesquiera de uno o más síntomas benéficos o deseados
- 40 incluyendo bioquímicos, histológicos y/o de comportamiento de la enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermediarios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para uso terapéutico, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que se administra, el cual mejorará en cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno que se trata. Con referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado, de preferencia detener) la metástasis de tumor, (3) inhibir en cierto grado (es decir,
- 45 ralentizar en cierto grado, de preferencia detener) el crecimiento tumoral o invasividad tumoral, (4) mejorar en cierto grado(o de preferencia, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer, (5) reducir la dosis de otros medicamentos requeridos para tratar la enfermedad y/o (6) intensificar el efecto de otro medicamento y/o (7) retrasar el avance de la enfermedad en un paciente.

- 50 Puede administrarse una dosificación efectiva en una o más administraciones. Para los propósitos de esta invención, una dosificación efectiva del fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para conseguir el tratamiento profiláctico o terapéutico ya sea de forma directa o indirecta. Como se entenderá en el contexto clínico, una dosificación efectiva del fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede lograrse o no junto con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica.

- 55 "Tumor" cuando se aplica a un sujeto diagnosticado con o se sospecha que tiene un cáncer, se refiere a un neoplasma maligno o potencialmente maligno de masa tisular de cualquier tamaño e incluye neoplasmas primarios y secundarios de tumor. Un tumor sólido es un crecimiento anormal o masa de tejido que generalmente no contiene quistes o áreas líquidas. Ejemplos de tumores sólidos son los sarcomas, carcinomas, y linfomas. Leucemias (cánceres de la sangre)

que generalmente no forman tumores sólidos (Diccionario de Términos de Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer).

"Incidencia tumoral" o "carga tumoral", se refiere a la cantidad total de material tumoral distribuido a través de todo el cuerpo. La incidencia tumoral se refiere al número total de células cancerígenas o el tamaño total de los tumores a través de todo el cuerpo, incluyendo nódulos linfáticos y médula ósea. La incidencia tumoral puede determinarse por una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, utilizando calibradores o mientras se utilizan en el cuerpo técnicas de formación de imágenes, por ejemplo, ultrasonido, escaneo óseo, tomografía computarizada (TC) o escaneos de formación de imágenes de resonancia magnética (IRM).

El término "tamaño tumoral" se refiere al tamaño total del tumor que puede medirse como la longitud y ancho de un tumor. El tamaño puede determinarse por una variedad de procedimientos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, al medir las dimensiones de los tumores después de extraerlos del sujeto, por ejemplo, utilizando calibradores o mientras se utilizan técnicas de formación de imágenes en el cuerpo, por ejemplo, radiografía, escaneo óseo, escaneos de CR o IRM.

Como se utiliza en la presente, "sujeto" se refiere a un sujeto animal o humano. En ciertas realizaciones preferidas, el sujeto es un humano.

El término "tratar" o "que trata" un cáncer como se utiliza en la presente, significa administrar un compuesto de la presente invención a un sujeto que tiene cáncer o diagnosticado con cáncer, para lograr al menos un efecto terapéutico positivo tal como por ejemplo, un número reducido de células cancerígenas, un tamaño tumoral reducido, tasa reducida de infiltración de células cancerígenas en los órganos periféricos o tasa reducida de metástasis tumoral o crecimiento tumoral, revertir, mitigar, inhibir el avance de, o evitar el trastorno o padecimiento en el cual aplica tal término o uno o más síntomas de tal trastorno o padecimiento. El término "tratamiento" como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar cuando "que trata" se define inmediatamente arriba. El término "que trata" también incluye el tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: reducir la proliferación de (o destruir) células cancerígenas o neoplásicas; inhibir la metástasis o células neoplásicas; encogimiento o reducción del tamaño de un tumor; remisión del cáncer; síntomas reductores que resultan del cáncer; incrementar la calidad de vida de aquel que sufre de cáncer; reducir la dosis de otros medicamentos requeridos para tratar el cáncer; retrasar el avance del cáncer; curar el cáncer; sobrepasar uno o más mecanismos de resistencia del cáncer; y/o prolongar la supervivencia de los pacientes al cáncer. Los efectos terapéuticos positivos en el cáncer pueden medirse de varias maneras (véase, por ejemplo, W. A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009). Por ejemplo, con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral (T/C), de acuerdo con los estándares del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), un T/C menor que o igual a 42% es el nivel mínimo de actividad anti-tumoral. Un T/C <10% se considera un alto nivel de actividad anti-tumoral, con un T/C (%) = volumen tumoral medio del volumen tumoral tratado / medio de control x 100.

En algunas realizaciones, el tratamiento logrado por un compuesto de la invención se define por la referencia a cualquiera de lo siguiente: respuesta parcial (PR), respuesta completa (CR), respuesta general (OR), supervivencia sin avance (PFS), supervivencia sin enfermedad (DFS) y supervivencia general (OS). La PFS, también denominada como "Tiempo para el avance tumoral" indica el período de tiempo durante y después del tratamiento que el cáncer no crece e incluye la cantidad de tiempo que los pacientes han experimentado una CR o PR, así como la cantidad de tiempo que los pacientes han experimentado una enfermedad estable (SD). La DFS se refiere al período de tiempo durante y después del tratamiento que el paciente permanece sin enfermedad. La OS se refiere a una prolongación de la expectativa de vida cuando se compara con sujetos o pacientes sin tratamiento previo o no tratados. En algunas realizaciones, la respuesta a una combinación de la invención es cualquiera de PR, CR, PFS, DFS, OR u OS que se evalúa utilizando los criterios de respuesta de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1.

El régimen de tratamiento para un compuesto de la invención que es efectivo para tratar un cáncer de paciente puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad y peso del paciente y la capacidad de la terapia para obtener una respuesta anti-cáncer en el sujeto. Mientras que una realización de cualquiera de los aspectos de la invención no puede ser efectiva para lograr un efecto terapéutico positivo en cada sujeto, deberá hacerse de modo que un número estadísticamente significativo de sujetos como se determina por cualquier prueba estadística conocida en la técnica tal como la prueba t de Student, la prueba χ^2 , la prueba U de acuerdo con Mann y Whitney la prueba de Kruskal-Wallis (prueba Hest), la prueba de Jonckheere-Terpstrat y la prueba de Wilcoxon.

Los términos "régimen de tratamiento", "protocolo de dosificación" y "régimen de dosificación" se utilizan de forma intercambiable para referirse a la dosis y sincronización de la administración de cada compuesto de la invención, solo o en combinación con otro agente terapéutico.

"Mejorar" significa una reducción o mejora de uno o más síntomas después del tratamiento con una combinación descrita en la presente, cuando se compara con no administrar la combinación. "Mejorar" también incluye el acortamiento o reducción en la duración de un síntoma.

"Crecimiento celular anormal", como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otro modo, se refiere al

crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto). El crecimiento celular anormal puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso).

El crecimiento celular anormal incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que muestran una expresión incrementada de CDK4 y/o CDK6; (2) tumores que proliferan por la activación aberrante de CDK4 y/o CDK6; y (3) tumores que son resistentes a la terapia endócrina, inhibición de CDK4/6 o antagonistas de HER2.

El término "agente terapéutico anti-cáncer adicional" como se utiliza en la presente significa cualquiera de uno o más agentes terapéuticos, diferentes de un compuesto de la invención, que está o puede utilizarse en el tratamiento de cáncer. En algunas realizaciones, tales agentes terapéuticos anti-cáncer adicionales incluyen compuestos derivados de las siguientes clases: inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos anti-tumor, agentes anti-angiogénesis, inhibidores de topoisomerasas I y II, alcaloides de plantas, agentes y antagonistas hormonales, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores de la transducción de señal, tales como inhibidores de las proteínas de tirosina cinasa y/o serina/treonina cinasa, inhibidores del ciclo celular, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores enzimáticos, oligonucleótidos antisentido u derivados de oligonucleótidos, citotóxicos, agentes inmuno-oncológicos y similares.

En algunas realizaciones, el agente anti-cáncer adicional es un agente endócrino, tal como un inhibidor de aromatasa, un SERD o un SERM. En algunas de tales realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un estándar del agente de cuidado, tal como tamoxifeno, exemestano, letrozol, fulvestrant o anastrozol.

En otras realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un agente quimioterapéutico, tal como docetaxel, paclitaxel, partículas de paclitaxel unidas a la proteína, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, capecitabina, gemcitabina o vinorelbina,

En algunas realizaciones, el agente anti-cáncer adicional es un agente anti-angiogénesis, que incluye, por ejemplo, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de angiopoyetina, inhibidores de PKC β , inhibidores de COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), inhibidores de MMP-2 (matriz de metaloproteinasas 2) e inhibidores de MMP-9 (matriz de metaloproteinasas 9). Los agentes anti-angiogénesis preferidos incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer), y AG 13958 (Pfizer). Los agentes anti-angiogénesis adicionales incluyen vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasódico (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 anti-angiogénesis incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko). Otros ejemplos de agentes anti-angiogénesis incluyen celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecocix (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Farmacia) y etoricoxib (Arcoxia™). Incluso otros agentes anti-angiogénesis incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofeno (Motrin™), ketoprofeno (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxeno (Aleve™, Naprosyn™), diclofenaco (Voltaren™), indometacina (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetina (Tolectin™), etodolaco (Lodine™), ketorolaco (Toradol™), y oxaprozina (Daypro™). Incluso otros agentes anti-angiogénesis incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinida (Metastat™), y PCK 3145 (Procyon). Incluso otros agentes anti-angiogénesis incluyen acitretina (Neotigason™), plitidepsina (aplidine™), cilengtida (EMD 121974), combretastatina A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostat™), 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™).

En otras realizaciones, el agente anti-cáncer adicional es un inhibidor de transducción de señal (por ejemplo, que inhibe el medio por el cual las moléculas reguladoras que rigen los procesos fundamentales de crecimiento, diferenciación y supervivencia celular se comunican dentro de la célula). Los inhibidores de la transducción de señal incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señal incluyen por ejemplo inhibidores de cinasa (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa o inhibidores de serina/treonina cinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de señal incluyen, por ejemplo, inhibidores de la proteína farnesil transferasa, inhibidor de EFG, inhibidores de ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, IGF1R, MEK, inhibidores c-Kit, inhibidores de FLT-3, inhibidores de K-Ras, inhibidores de PI3 cinasa, inhibidores de JAK, inhibidores de STAT, inhibidores de Raf cinasa, inhibidores de Akt, inhibidores de mTOR, inhibidores de P70S6 cinasa, inhibidores de la ruta de WNT e inhibidores de cinasas multi-dirigidas.

Ejemplos adicionales de agentes anti-cáncer que pueden utilizarse junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®), abemaciclib (Verzenio®), 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 incluyen gefitinib (Iressa®), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva®), trastuzumab (Herceptin®), ado-

trastuzumab emtansina (Kadcila®), pertuzumab (Perjeta®), osimertinib (Tagrisso®), atezolizumab (Tecentriq™), sunitinib (Sutent®), ibrutinib (Imbruvica®), imatinib (Gleevec®), crizotinib (Xalkor®), lorlatinib (Lorbrena®), dacomitinib (Vizimpro®), bosutinib (Bosulif®), glasdegib (Daurismo™), canertinib (CI 1033), lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosina (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (NeuVax™), NeuVax™ (E75 vacuna contra el cáncer), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), ARRY 142886 (Array Biofarm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), y VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University), y GI-4000 (Globelimmune). Otros inhibidores de la transducción de señal 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), y AG 024322 (Pfizer) o antagonistas de PD-1 o PD-L1, por ejemplo, pembrolizumab (Keytruda®), nivolumab (Opdivo™) o avelumab (Bavencio®). abraxano,

En otras realizaciones, el agente anti-cáncer adicional es un también llamado agente anti-neoplásico clásico. Los agentes anti-neoplásicos clásicos incluyen pero no se limitan a moduladores hormonales tales como agonistas hormonales, anti-hormonales, androgénico, antagonista androgénico y agentes terapéuticos anti-estrogénicos, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de ADN metiltransferasa, agentes de silenciamiento o agentes de activación génica, ribonucleasas, proteosómica, inhibidores de Topoisomerasa I, derivados de Camptotecina, inhibidores de Topoisomerasa II, agentes alquilantes, antimetabolitos, poli(ADP-ribosa) inhibidor de polimerasa 1 (PARP-1) (tal como, por ejemplo, talazoparib (Talzenna®), olaparib, rucaparib, niraparib, iniparib, veliparib), inhibidores de microtubulina, antibióticos, inhibidores de ejes derivados de plantas, compuestos coordinados con platino, agentes génicos terapéuticos, oligonucleótidos antisentido, agentes de direccionamiento vascular (VTA), y estatinas. Ejemplos de agentes anti-neoplásicos clásicos utilizados en la terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno o más agentes diferentes incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y progestinas tales como medroxiprogesterona, acetato de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), Moduladores del Receptor de Estrógeno Selectivos (SERM; tales como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, toremifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi), Desreguladores del Receptor de Estrógeno Selectivos (SERD; tal como fulvestrant), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozol, letrozol (Femara), formestano; hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también denominada generalmente como hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH]) agonistas tales como buserelina (Suprefact), goserelina (Zoladex), leuprorelina (Lupron) y triptorelina (Trelstar), abarelix (Plenaxis), ciproterona, flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron) y osaterona, dutasterida, epristerida, finasterida, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelina, leuprorelina, triptorelina, bicalutamida; agentes anti-androgénicos, tales como enzalutamida (Xtandi®), acetato de abiraterona, bicalutamida (Casodex); y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de agentes anti-neoplásicos clásicos utilizados en combinación con un compuesto de la invención incluyen pero no se limitan a inhibidores de PARP, tales como talazoparib, olapariv, rucaparib, niraparib, iniparib, veliparib; ácido hidroxámico de suberolanilida (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipéptido (FR901228 o FK228), G2M-777, MS-275, butirato de pivaloiloiximetilo y PXD-101; Onconasa (ranpirnasa), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecana, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecana, edotecarina, exatecana (Daiichi), gimatecana, 10-hidroxycamptotecina, irinotecana HCl (Camptosar), lurtotecana, Oratecina (rubitecana, Supergen), SN-38, topotecana, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecana, SN-38, edotecarina, topotecana, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicina, annamicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etopósido, idarubicina, galarubicina, hidroxycarbamida, nemorubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarubicina, pixantrona, procarbazona, rebeccamicina, sobuzoxano, tafluposida, valrubicina, Zinecard (dexrazoxano), N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, busulfana, carboquona, carmustina, clorambucilo, dacarbazona, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina, mafosfamida, mecloretamina, melfalana, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxatróna, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa y compuestos alquilantes coordinados por platino tales como cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino, estreptozocina, satraplatino y combinaciones de los mismos.

En incluso otras realizaciones, el agente anti-cáncer adicional son los también llamados inhibidores de dihidrofolato reductasa (tales como metotrexato y NeuTrexin (trimetresato glucuronato)), antagonistas de purina (tales como 6-mercaptopurina ribosida, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarabina (Clolar), fludarabina, nelarabina y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Alimta (premetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), citosina arabinósido, Gemzar™ (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal e incluye la combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (incluyendo ocfosfato, estearato de fosfato, formas de liberación sostenida y liposomales), enocitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina y etinilicidina) y otros antimetabolitos tales como eflornitina, hidroxiaurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoilo)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Farm Inc) y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes citotóxicos anti-neoplásicos clásicos incluyen, pero no se limitan a, Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunina (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatina (Zinostatin), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine),

docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (incluyendo el conjugado de Taxoprexina DHA/paclitaxel), cisplatino, carboplatino, Nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), Satraplatino, Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere alitreinoína, Canfosfamida (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ácido ibandronico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxin™ - terapia de radiación), bexaroteno (Targretin™), Tesmilifeno (DPPE – intensifica la eficacia de los citotóxicos), Theratope™ (Biomira), Tretinoína (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaone™), motexafin gadolinio (Xcytrin™) Cotara™ (mAb) y NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamato-paclitaxel (Xyotax™) y combinaciones de los mismos. Ejemplos adicionales de agentes anti-neoplásicos clásicos incluyen, pero no se limitan a, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compuesto que expresa TNF-alfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Colegio Baylor de Medicina), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatina A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatina (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatina (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.

En algunas realizaciones, el agente anti-cáncer adicional es un modulador epigenético, por ejemplo, un inhibidor o 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.

En realizaciones adicionales, el agente anti-cáncer 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.

Como se utiliza en la presente "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento maligno y/o invasivo o tumor provocado por el crecimiento celular anormal. El cáncer incluye tumores sólidos nombrados por el tipo de células que los forman, cáncer de la sangre, médula ósea o sistema linfático. 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 ha propagado desde el lugar en el cual comienza a otras partes del cuerpo, una recurrencia desde el cáncer primario original después de la remisión y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con un historial de cáncer previo de un tipo diferente del último.

En algunas realizaciones de los procedimientos proporcionados en la presente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (incluyendo NSCLC), cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepático, cáncer pancreático y cáncer de estómago.

Formas y Regímenes de Dosificación

La administración de los compuestos de la invención puede afectarse por cualquier procedimiento que permita la administración de los compuestos en el sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima. Por ejemplo, puede administrarse un bolo único, pueden administrarse diversas dosis divididas con el tiempo o la dosis puede reducirse o incrementarse de modo proporcional como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso para formular composiciones parenterales en la forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas de dosificación unitarias de la invención se dictan por y son directamente dependientes de (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se va a lograr y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de componer tal compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

De este modo, el técnico experimentado podría apreciar basado en la descripción proporcionada en la presente, que la dosis y régimen de dosificación se ajusta de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerable puede establecerse fácilmente y la cantidad efectiva proporciona un beneficio terapéutico detectable para un paciente también puede determinarse, como pueden los requisitos temporales administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable en el paciente. En consecuencia, mientras se ejemplifican en la presente ciertas dosis y regímenes de administración, estos ejemplos sin manera de limitar la dosis y régimen de administración que pueden proporcionarse a un paciente al practicar la presente invención.

Deberá observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad del padecimiento que se va a mejorar y puede incluir dosis únicas o múltiples. Deberá entenderse además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deberán ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los márgenes

de dosificación establecidos en la presente únicamente son ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse basadas en los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, los cuales pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. De este modo, la presente invención abarca la escalación de dosis dentro de los pacientes como se determina por el técnico experimentado. Determinar las dosificaciones y regímenes de administración apropiados para la administración del agente quimioterapéutico se conocen bien en la técnica relevante y podría entenderse que se abarcan por el técnico experimentado una vez que se proporcionan las enseñanzas descritas en la presente.

La cantidad de compuesto de la invención administrado será dependiente del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o padecimiento, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosificación efectiva está en el margen de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un humano de 70 kg, esto podría ser una cantidad aproximadamente de 0.05 a aproximadamente 7 g/día, de preferencia aproximadamente de 0.1 a aproximadamente 2.5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del margen mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos todavía pueden emplearse dosis más grandes sin provocar ningún efecto secundario dañino, siempre que tales dosis más grandes se dividan primero en diversas dosis pequeñas para su administración durante el día.

Formulaciones y Vías de Administración

Como se utiliza en la presente, un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o diluyente que no provoca la irritación significativa a un organismo y no elimina la actividad biológica ni propiedades del compuesto administrado.

El portador farmacéutico aceptable puede comprender cualquier portador o excipiente farmacéutico convencional. La elección de portador y/o excipiente dependerá en gran medida de los factores tales como el modo particular de administración, el efecto del portador o excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos solventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo para la administración oral, las tabletas contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico que puede emplearse junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Ejemplos sin limitación de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares diversos y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Adicionalmente, a menudo son útiles los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco para propósitos de tableteo. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas rellenas de gelatina suave y dura. Por lo tanto, ejemplos no limitantes de materiales, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para su administración oral, el compuesto activo en la presente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias o tintes colorantes y si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, la composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para su administración oral como una tableta, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, suspensión en solución, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para su administración tópica como un ungüento o crema o para su administración rectal como un supositorio.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o soluciones de dextrosa. Si se desea, tales formas de dosificación pueden amortiguarse de forma adecuada.

La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para una administración única de dosificaciones precisas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la invención y procedimientos para su preparación serán realmente aparentes por aquel con experiencia en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse vía oral. La administración oral puede implicar engullirlas, de modo que el compuesto entra al tracto gastrointestinal o puede emplearse la administración bucal o sublingual por la cual el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo las rellenas de líquido), píldoras masticables, multi y

nano-partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, atomizadores y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden utilizarse como rellenos en cápsulas suaves o duras y normalmente incluyen un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en formas de dosificación de disolución rápida, y de fácil desintegración tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación en tableta, dependiendo de la dosis, el fármaco puede elaborarse desde 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, más normalmente de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, las tabletas generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Las tabletas también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada seca por aspersión, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los aglutinantes se utilizan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de tableta. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Las tabletas también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada seca por aspersión, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Las tabletas también pueden incluir opcionalmente agentes de superficie activa, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80 y agentes deslizantes tales como dióxido de sílice y talco. Cuando están presentes, los agentes de superficie activa están normalmente en cantidades de 0.2 % en peso a 5 % en peso de la tableta y los agentes deslizantes están normalmente de 0.2 % en peso a 1 % en peso de la tableta.

Las tabletas también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades de 0.25 % en peso a 10 % en peso, de preferencia de 0.5 % en peso a 3 % en peso de la tableta.

Otros ingredientes convencionales incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservadores y agentes enmascaradores del sabor.

Las tabletas ejemplares contienen hasta aproximadamente 80 % en peso del fármaco, de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 90 % en peso del aglutinante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso del diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del desintegrante y de aproximadamente 0.25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del lubricante.

Las mezclas de tableta pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar las tabletas. Las mezclas de tableta o porciones de tableta pueden alternativamente estar húmedas, secas o granuladas por fusión, congeladas por fusión o extruirse antes del tableteado. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; o encapsulada.

La formulación de las tabletas se discute en detalle en "Farmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para su administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de versión modificada adecuadas se describen en la Patente de los EE. UU. No. 6,106,864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse en Verma et al., Farmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de la goma masticable para lograr una liberación controlada se describe en WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen aguja (incluyendo microaguja) inyectores, inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales normalmente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes amortiguadores (de preferencia a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para utilizarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.

- 5 La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, pueden acompañarse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por aquel con experiencia en la técnica.

- 10 La solubilidad de los compuestos de la invención utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes intensificadores de la solubilidad.

- 15 Las formulaciones para su administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De este modo, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de PGLA.

- 20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse vía tópica en la piel o mucosa, es decir, vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos espolvoreados, apósitos, espumas, películas, parches de piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse intensificadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Farm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

- 25 Las formulaciones para su administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 30 Los compuestos de la invención también pueden administrarse vía intranasal o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (ya sea solo o como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componente mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una atomización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador (de preferencia, un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para su uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

- 35 El recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para su dispersión, solubilización o liberación extendida del activo, un propelente como solvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

- 40 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para su administración mediante inhalación (normalmente menos de 5 micras). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización de alta presión o secado por aspersión.

- 45 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de desempeño tal como L-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, de preferencia lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 50 Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µL a 100 µL. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los solventes alternativos que pueden utilizarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

- 55 Los saborizantes adecuados tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina de sodio, pueden agregarse a aquellas formulaciones de la invención destinadas para su administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para su administración inhalada /intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o

modificada utilizando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 5 En el caso de los inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen normalmente para administrar una dosis medida o "soplo" que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria general puede administrarse en una dosis única o más generalmente como dosis divididas durante el día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio pesario o enema. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden utilizarse diversas alternativas como sea apropiado.

- 10 Las formulaciones para su administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para su administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con gel absorbible de colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, de silicona), obleas, lentes y sistemas e partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como el ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, puede incorporarse
20 junto con un conservador, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Las formulaciones para su administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

- 25 Otras Tecnologías

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

- 30 Por ejemplo, se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse tanto los complejos de inclusión como los de no inclusión. Como una alternativa para el acomplejamiento directo con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como un aditivo auxiliar, es decir como un portador, diluyente o solubilizante. Más comúnmente utilizadas para estos propósitos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las
35 Publicaciones de PCT Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

- La cantidad del compuesto activo administrado será dependiente del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o padecimiento, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación efectiva normalmente está en el margen de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día y de modo frecuente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un humano de 70 kg, esto sería una cantidad de aproximadamente 0.07 mg/día a aproximadamente 7000 mg/día, más comúnmente de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. A veces, la dosificación es aproximadamente de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 750, 800, 900 o 1000 mg/día. A veces, la dosificación es de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, de aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, de aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, o de aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 150 mg/día.

- 55 En algunos casos, los niveles de dosificación debajo del límite inferior del margen mencionado anteriormente pueden ser más que adecuado, mientras que en otros casos todavía pueden utilizarse dosis más grandes sin provocar un efecto secundario dañino, con tales dosis más grandes divididas normalmente en diversas dosis más pequeñas para su administración durante el día.

Kit de partes

En cuanto a que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o padecimiento particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puede combinarse de modo conveniente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. De este modo, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención y medios para mantener por separado las composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el paquete de blíster familiar utilizado para el embalaje de tabletas, cápsulas y similares.

- 10 El kit de la invención en particular es adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, vía oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit normalmente incluye instrucciones para su administración y puede proporcionarse con una memoria de ayuda.

Terapia de combinación

- 15 Como se utiliza en la presente, el término "terapia de combinación" se refiere a la administración un compuesto de la invención junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente anti-cáncer), ya sea de forma secuencial o simultánea.

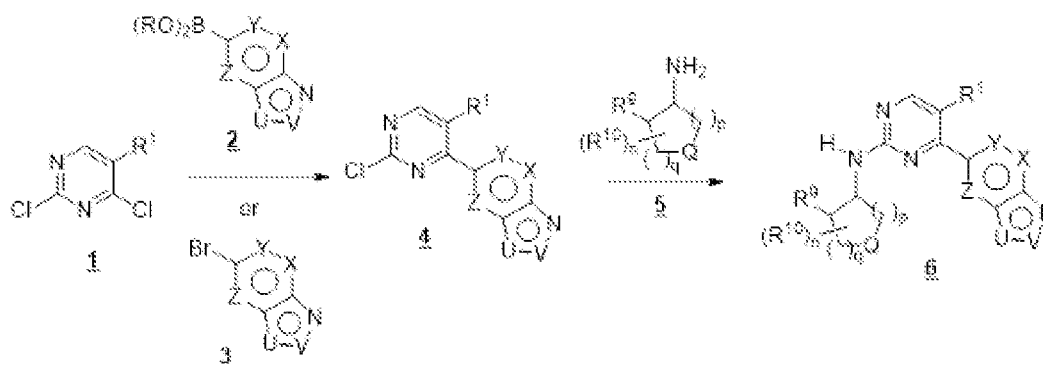
- 20 Como se observa anteriormente, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes anti-cáncer adicionales. La eficacia de los compuestos de la invención en ciertos tumores puede intensificarse mediante la combinación con otras terapias contra el cáncer aprobadas o experimentales, por ejemplo, radiación, cirugía, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas, agentes que inhiben otras rutas de señalización que se desregulan en los tumores y otros agentes de intensificación inmune, tales como antagonistas de PD-1 o PD-L1 y similares.

- 25 Cuando se utiliza una terapia de combinación, puede administrarse uno o más agentes anti-cáncer adicionales de forma secuencial o simultánea con el compuesto de la invención. En una realización, el agente anti-cáncer adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anti-cáncer adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anti-cáncer adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un humano) de forma simultánea con la administración del compuesto de la invención.

- 30 La invención también se relaciona con una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, como se define anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos del compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (de preferencia de uno a tres) agentes terapéuticos anti-cáncer adicionales.

Procedimientos sintéticos

- 35 Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con los procedimientos y Esquemas ejemplares proporcionados en la presente y modificaciones de los mismos conocidos por aquel con experiencia en la técnica. El Esquema 1 muestra una ruta general para elaborar compuestos de pirimidina **6** que tienen porciones variantes de heterociclilo o cicloalquilo saturado (que comprenden Q donde Q puede ser O o NR¹¹) y un anillo heteroaromático (que comprende U, V, X, Y y Z donde U es NR², V es CR⁴, X es CR⁶, Y es CR⁷ y Z es CR⁸). Se entenderá que el orden de las etapas puede invertirse.

Esquema General 1:

Como se ejemplifica en el Esquema 1, las dicloropirimidinas sustituidas **1** se someten a condiciones de acoplamiento

de Suzuki con boronatos de arilo o heteroarilo **2** en presencia de un catalizador adecuado (tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) y una base adecuada (tal como Na_2CO_3 o K_2CO_3) en un sistema de solvente adecuado (tal como dioxano:agua o DME:agua) para producir las cloropirimidinas sustituidas con arilo o heteroarilo **4**. Alternativamente, los bromuros de arilo o heteroarilo **3** pueden utilizarse en el acoplamiento cruzado de Suzuki después del tratamiento del compuesto de bromo con bis(pinacolato)diboro, un catalizador adecuado (tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), ligando (tal como PCy_3) y base (tal como KOAc o NaOAc) en un solvente adecuado (tal como DMSO o dioxano). Los intermediarios de heterobiarilo **1** resultantes se tratan bajo condiciones de desplazamiento de cloruro nucleofílico con una heterocicilamina o cicloalquilamina primaria **5** en presencia de una base adecuada (tal como DIPEA) en un solvente adecuado (por ejemplo, DMSO), para producir los compuestos de pirimidina amino-sustituida **6**. Cuando el intermediario **1** se hace reaccionar con una heterocicilamina primaria, Q en **5** y **6** representa un grupo amino sustituido de forma apropiada (por ejemplo, NR^{11}), un grupo amino protegido de forma apropiada (por ejemplo, un carbamoilo, tetrahidroopiranilo o una amina protegida con trialkilsililo) u oxígeno. Cuando el intermediario **1** se hace reaccionar con una cicloalquilamina primaria, Q en **5** y **6** representa un carbono opcionalmente sustituido.

Alternativamente, los intermediarios de heterobiarilo **4** pueden someterse a condiciones de acoplamiento de Buchwald-Hartwig en presencia de una amina adecuada **5**, un catalizador adecuado (por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, cloro-2-(dimetilaminometil)-ferrocen-1-il-(dinorbornilfosfin)-paladio o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP y una base adecuada (por ejemplo, Cs_2CO_3) en un solvente adecuado (tal como THF, dioxano o 2-metil-2-butanol) para producir los compuestos **6**.

Se entenderá que los grupos funcionales reactivos presentes en cualquier posición en los intermediarios **1** a **5** y los penúltimos compuestos **6** pueden enmascarse utilizando grupos protectores adecuados conocidos por aquellos de experiencia en la técnica. Por ejemplo, tales compuestos pueden contener porciones de amina o hidroxilo enmascaradas con grupos protectores (tal como *ter*-butilcarbamato o tetrahidropirano) que pueden removerse mediante condiciones conocidas en la técnica (tales como TFA o HCl) en un solvente adecuado. En algunas realizaciones, Q en el compuesto **6** puede representar un grupo amino protegido que se retira bajo condiciones estándar para proporcionar una amina secundaria libre que además se hace reaccionar con un reactivo que reacciona de forma adecuada (por ejemplo, un haluro de sulfonilo, haluro de acilo, haluro de alquilo o similares) para instalar el sustituyente R^{11} .

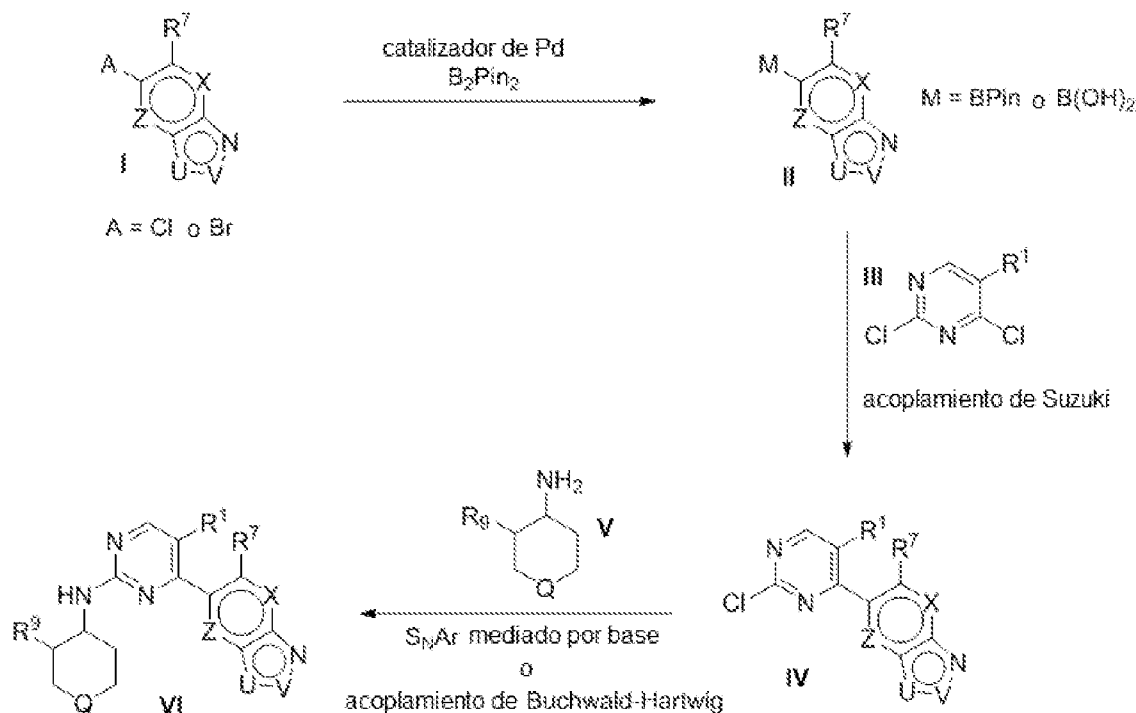
Podrían utilizarse reacciones análogas para preparar los derivados de piridina correspondientes, como se ejemplifica en los ejemplos en la presente.

Procedimientos Sintéticos Generales:

Abreviaturas:

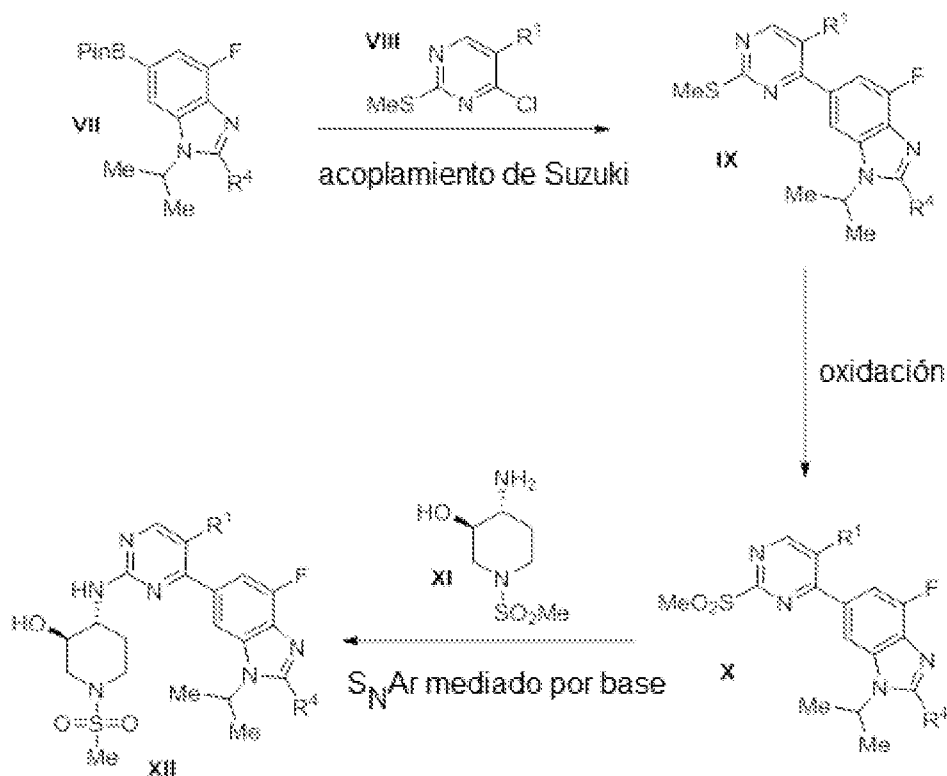
Las siguientes abreviaturas se utilizan durante los Ejemplos: "Ac" significa acetilo, "AcO" o "OAc" significa acetoxi, "ACN" significa acetonitrilo, "aq" significa acuoso, "atm" significa atmósferas, "BOC", "Boc" o "boc" significa *N-ter*-butoxicarbonilo, "Bn" significa bencilo, "Bu" significa butilo, "nBu" significa butilo normal, "tBu" significa *ter*-butilo, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "Cbz" significa benciloxicarbonilo, "DCM" (CH_2Cl_2) significa cloruro de metileno, "de" significa exceso diastereomérico, "DEA" significa dietilamina, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMA" significa *N,N*-dimetilacetamida, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "DMF" significa *N,N*-dimetil formamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "EDTA" significa ácido etilendiaminotetraacético, "ee" significa exceso enantiomérico, "Et" significa etilo, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "HOAc" o "AcOH" significa ácido acético, "i-Pr" o "iPr" significa isopropilo, "IPA" significa alcohol isopropílico, "LAH" significa hidruro de aluminio y litio, "LHMDS" significa hexametildisilazida de litio (bis(trimetilsilil)amida de litio), "mCPBA" significa ácido meta-cloroperoxi-benzoico, "Me" significa metilo, "MeOH" significa metanol, "MS" significa espectrometría de masas, "MTBE" significa *ter*-butiléter metílico, "NCS" significa *N*-clorosuccinimida, "Ph" significa fenilo, "TBHP" significa hidroperóxido de *ter*-butilo, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "THF" significa tetrahidrofurano, "SFC" significa cromatografía de fluido supercrítico, "TLC" significa cromatografía de capa fina, "Rf" significa fracción de retención, "~" significa aproximadamente, "t" significa tiempo de retención, "h" significa horas, "min" significa minutos, "equiv" significa equivalentes, "sat." significa saturado.

Esquema I:



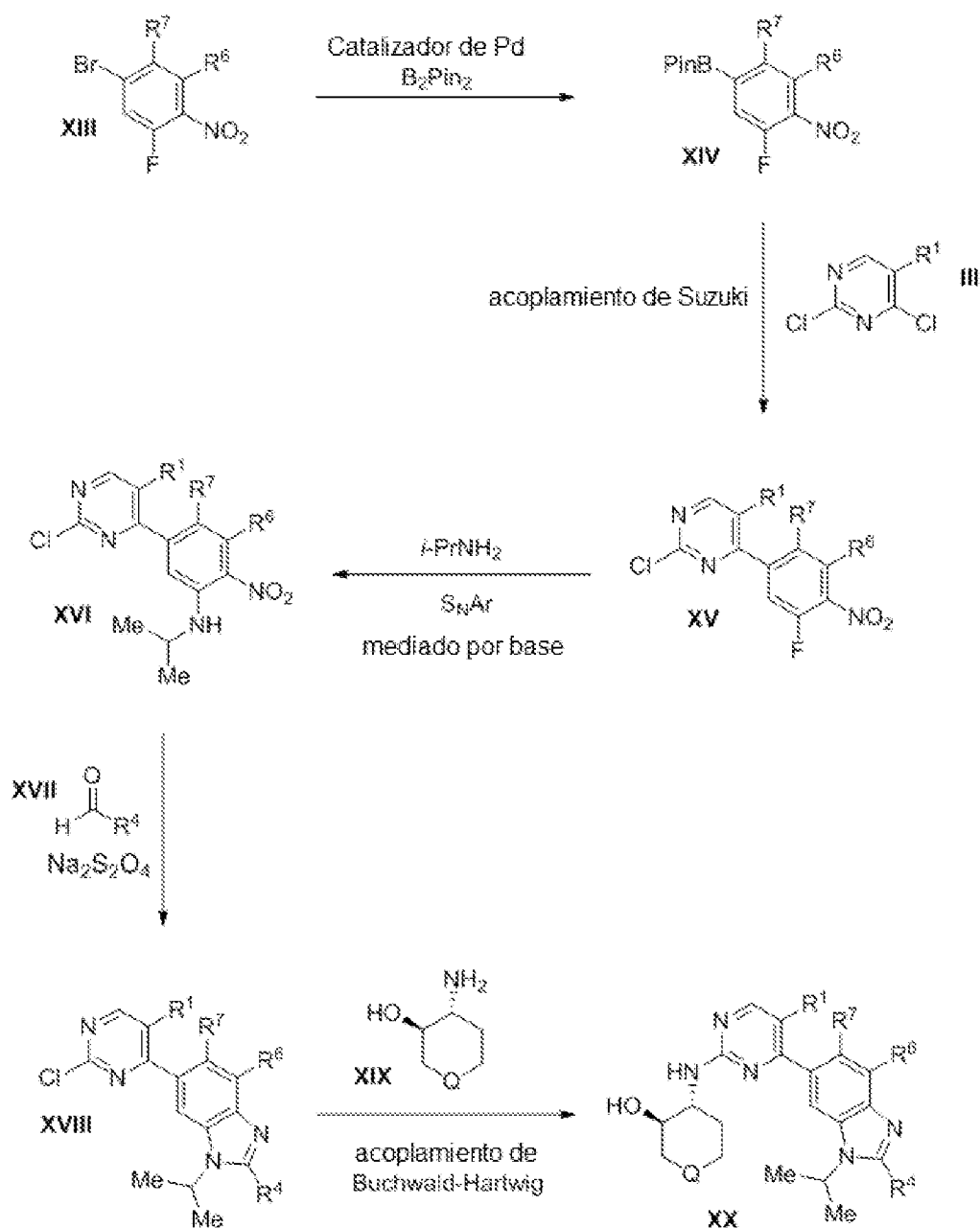
Como se ejemplifica en el Esquema I, un compuesto tal como I (comprado o sintetizado) puede borilarse con B_2Pin_2 en presencia de un sistema catalizador adecuado (tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ o $\text{Pd(OAc)}_2 + \text{PCy}_3$) con una base adecuada (tal como KOAc) en un solvente apropiado (tal como 1,4-dioxano o DMSO) para proporcionar un compuesto tal como II. Un compuesto tal como II puede generarse y hacerse reaccionar *in-situ*. Alternativamente, un compuesto tal como II puede aislarse antes de reacciones posteriores para proporcionar el ácido borónico correspondiente o éster de BPin. Un compuesto tal como II puede someterse a arilación con un cloruro de arilo tal como III bajo condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Suzuki en presencia de un catalizador adecuado (tal como $\text{Pd(PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) con una base adecuada (tal como K_2CO_3 o Na_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como DMSO o 1,4-dioxano) para proporcionar un compuesto tal como IV. Un compuesto tal como IV puede acoplarse con una amina tal como V para proporcionar un compuesto tal como VI bajo condiciones estándar de sustitución aromática nucleofílica ($\text{S}_\text{N}\text{Ar}$) en presencia de una base adecuada (tal como DIPEA) en un solvente apropiado (tal como DMSO). Alternativamente, un compuesto tal como IV puede acoplarse con una amina tal como V para proporcionar un compuesto tal como VI bajo condiciones estándar de acoplamiento de Buchwald-Hartwig en presencia de un sistema catalizador adecuado (tal como $\text{Pd(OAc)}_2 + \text{rac-BINAP}$ o complejo de cloro-2-(dimetilaminometil)-ferrocen-1-il-(dinorbornilfosfin)paladio) con una base adecuada (tal como Cs_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como THF o 1,4-dioxano). En algunos casos un compuesto tal como VI puede contener grupos protectores, que pueden removerse mediante un paso adicional en la secuencia sintética utilizando condiciones conocidas en la técnica (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 o *Protecting groups*, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de columna, cristalización o SFC o HPLC de fase inversa. Si es necesario, la separación de los enantiómeros de VI puede llevarse a cabo bajo procedimientos estándar conocidos en la técnica tales como SFC o HPLC quiral para producir enantiómeros simples. Las variables Q, U, V, X, y Z, son como se definen anteriormente y R^1 a R^9 son como se definen como en las realizaciones, esquemas, ejemplos y reivindicaciones en la presente.

Esquema II:



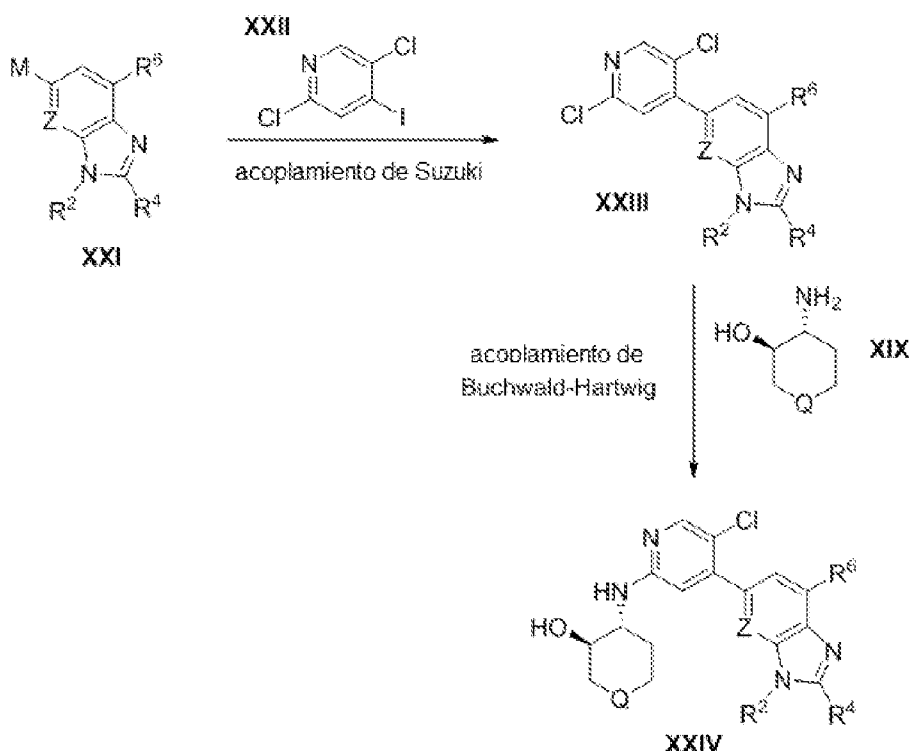
Como se muestra en el **Esquema II**, un compuesto tal como **VII** (preparado como en el **Esquema I**) puede acoplarse a un cloruro de arilo tal como **VIII** bajo condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Suzuki con un sistema catalizador adecuado (tal como $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$) con una base adecuada (tal como K_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como 1,4-dioxano) para proporcionar un compuesto tal como **IX**. Un compuesto tal como **IX** puede oxidarse con un oxidante adecuado (tal como oxona) para proporcionar un compuesto tal como **X**. Un compuesto tal como **X** puede acoplarse a una amina tal como **XI** bajo condiciones de S_NAr estándar en presencia de una base adecuada (tal como Na_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como THF) para proporcionar un compuesto tal como **XII**. Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de columna, cristalización o SFC o HPLC de fase inversa. Las variables R^1 y R^4 son como se definen como en las realizaciones, esquemas, ejemplos y reivindicaciones en la presente.

Esquema III:



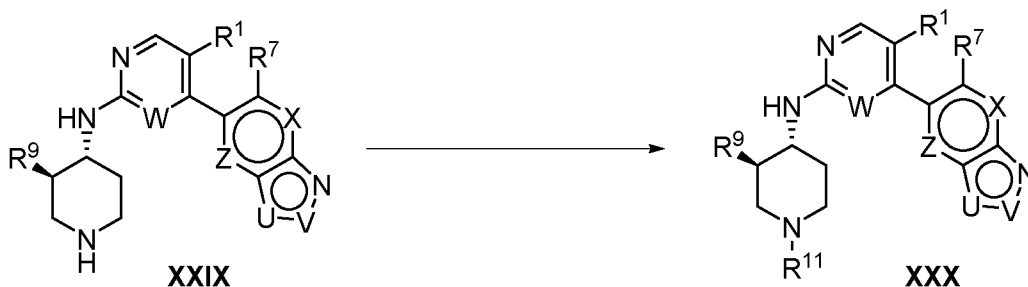
Como se muestra en el **Esquema III**, un bromuro de arilo tal como el compuesto **XIII** puede convertirse a un éster de boronato tal como el compuesto **XIV** con B₂Pin₂ en presencia de un catalizador adecuado (tal como Pd₂Cl₂(dppf)) con una base adecuada (tal como KOAc) en un solvente apropiado (tal como 1,4-dioxano). Un compuesto tal como **XIV** puede generarse y utilizarse *in-situ* o aislarse para proporcionar el éster de boronato correspondiente. Un compuesto tal como **XIV** puede acoplarse con un cloruro de arilo tal como el compuesto **III** bajo condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Suzuki con un catalizador adecuado (tal como PdCl₂(PPh₃)₂) y una base adecuada (tal como Na₂CO₃) en un solvente apropiado (tal como 1,4-dioxano) para proporcionar un compuesto tal como **XV**. Un compuesto tal como **XV** puede convertirse a un compuesto tal como **XVI** en presencia de *i*-PrNH₂ en exceso en un solvente apropiado (tal como DMSO). Un compuesto tal como **XVI** puede ciclizarse con un aldehído tal como **XVII** en presencia de un reductor adecuado (tal como Na₂S₂O₄) en un solvente apropiado (tal como EtOH) para proporcionar un compuesto tal como **XVIII**. Un compuesto tal como **XVIII** puede acoplarse con una amina tal como **XIX** bajo condiciones de Buchwald-Hartwig estándar en presencia de un sistema catalizador adecuado (tal como Pd(OAc)₂ + *rac*-BINAP) y una base adecuada (tal como Cs₂CO₃) en un sistema de solvente apropiado (tal como 1,4-dioxano o THF) para proporcionar un compuesto tal como **XX**. Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de columna, cristalización o SFC o HPLC de fase inversa. Variables Q son bien sea O o NR¹¹ y R¹, R⁴, R⁶, R⁷ y R¹¹ son como se definen como en las realizaciones, esquemas, ejemplos y reivindicaciones en la presente.

Esquema IV:



Como se muestra en el **Esquema IV**, un compuesto tal como **XXI** (preparado como en el **Esquema I**) puede acoplarse con un cloruro de arilo tal como el compuesto **XXII** bajo condiciones estándar de acoplamiento cruzado de Suzuki con un catalizador adecuado (tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$) y una base adecuada (tal como Na_2CO_3) en un solvente apropiado (tal como 1,4-dioxano) para proporcionar un compuesto tal como **XXIII**. Un compuesto tal como **XXIII** puede acoplarse con una amina tal como **XIX** bajo condiciones estándar de Buchwald-Hartwig con un sistema de catalizador de paladio adecuado (tal como Brefos-Pd-G3 o $Pd_2(dba)_3 + rac\text{-}BINAP$) con una base adecuada (tal como $t\text{-}BuONa$, Cs_2CO_3 , o fosfaceno $P_2\text{-}Et$) en un solvente apropiado (tal como 1,4-dioxano o PhMe) para proporcionar un compuesto tal como **XXIV**. En algunos casos un compuesto tal como **XXIV** puede contener grupos protectores, que pueden removerse mediante un paso adicional en la secuencia sintética utilizando condiciones conocidas en la técnica (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 o *Protecting groups*, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de columna, cristalización o SFC o HPLC de fase inversa. Variables Q, son O o NR^{11} , Z es CR^8 y R^2 , R^4 , R^6 y R^{11} son como se definen como en las realizaciones, esquemas, ejemplos y reivindicaciones en la presente.

Esquema VI:



Como se muestra en el **Esquema VI**, un compuesto tal como **XXIX** (Preparado como en el **Esquema I** o **Esquema IV**) puede convertirse a un compuesto tal como **XXX** bajo diversas condiciones bien conocidas en la técnica que incluyen:

- Formación de carbamato con un cloroformiato en presencia de una base adecuada (tal como NEt_3) en un solvente apropiado (tal como DCM) para proporcionar un compuesto tal como **XXX** en donde $R^{11} = CO_2R^{17}$.

ii. Formación de una amina terciaria en presencia de un aldehído bajo condiciones de aminación reductora estándar con un agente reductor adecuado (tal como NaBH_3CN) en un solvente adecuado (tal como MeOH) o alquilación con un haluro de alquilo con una base adecuada (tal como NaHCO_3) en un solvente apropiado (tal como EtOAc) para proporcionar un compuesto tal como **XXX** donde en R^{11} = alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$.

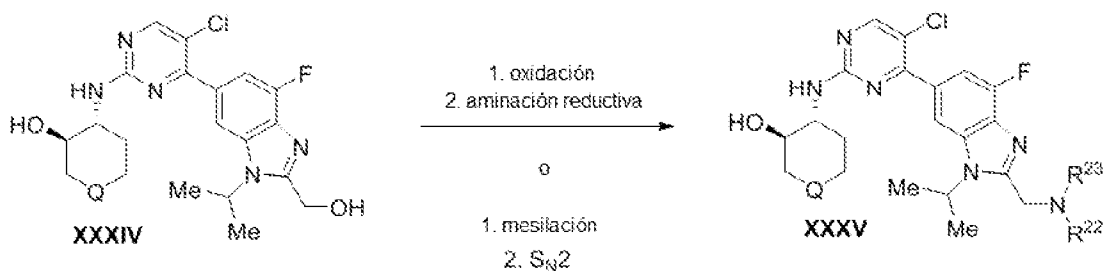
5 iii. Formación de sulfonamida con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base adecuada (tal como NaHCO_3) en un solvente apropiado (tal como EtOAc) para proporcionar un compuesto tal como **XXX** donde en R^{11} = SO_2R^{14}

10 iv. Formación de amida mediante la acilación con un anhídrido en presencia de una base adecuada (tal como TEA) en un solvente apropiado (tal como DCM) o un ácido carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como HATU o EDCI) y una base adecuada (tal como DIPEA) en un solvente apropiado (tal como DCM o DMF) para proporcionar un compuesto tal como **XXX** donde en R^{11} = COR^{17}

15 En algunos casos, un compuesto tal como **XXX** puede contener grupos protectores, que pueden removerse mediante un paso adicional en la secuencia sintética utilizando condiciones conocidas en la técnica (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 o *Protecting groups*, 10 Georg Thieme Verlag, 1994). Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de columna, cristalización o SFC o HPLC de fase inversa. Si es necesario, la separación de los enantiómeros de **XXX** puede llevarse a cabo bajo procedimientos estándar conocidos en la técnica tales como SFC o HPLC quiral para producir enantiómeros simples.

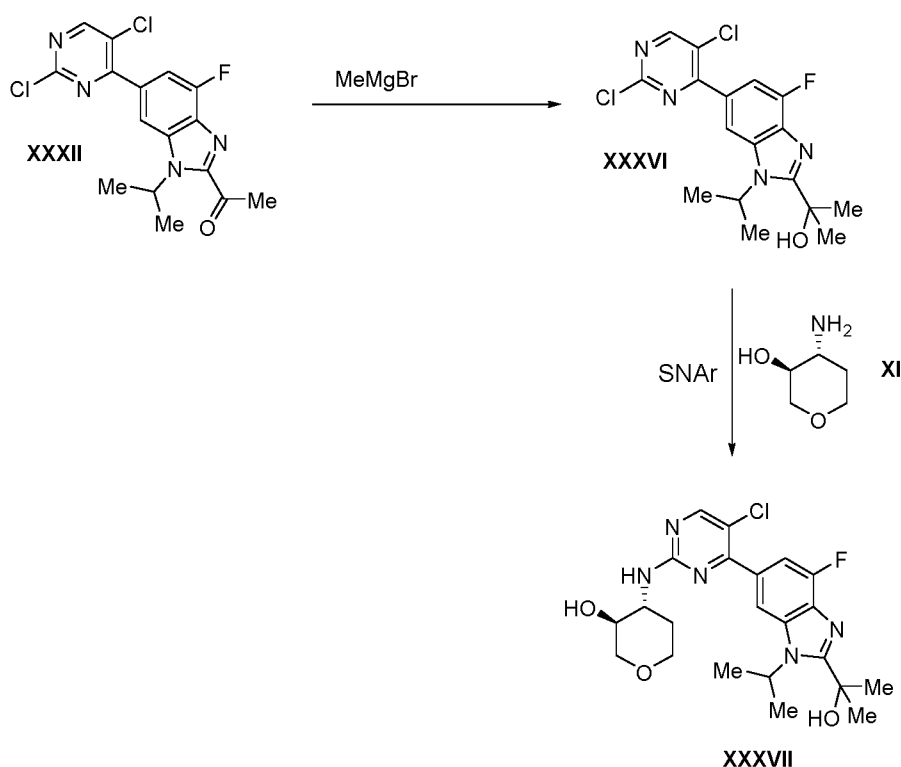
Las variables U, V, W, X Z son como se definieron anteriormente y R^1 , R^7 , R^{11} , R^{14} y R^{17} son como se definen en las realizaciones, esquemas, ejemplos y reivindicaciones aquí incluidos.

20 Esquema VIII



25 Como se muestra en el **Esquema VIII**, un compuesto tal como **XXXIV** (preparado como en el **Esquema I**) puede convertirse a un compuesto tal como **XXXV** mediante oxidación con un oxidante adecuado (tal como MnO_2) en un solvente apropiado (tal como MeOH) seguido por la aminación reductiva en presencia de una amina con un reductor adecuado (tal como NaBH_3CN) en un solvente apropiado (tal como MeCN). Alternativamente, un compuesto tal como **XXXIV** puede activarse mediante el tratamiento con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base adecuada (tal como TEA) en un solvente apropiado (tal como DCM). El desplazamiento posterior del mesilato con una amina en presencia de NaI y una base adecuada (tal como DIPEA) en un solvente apropiado (tal como MeCN) puede proporcionar un compuesto tal como **XXXV**. Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de columna, cristalización o SFC o HPLC de fase inversa. Variables Q, son como se definen anteriormente y R^{22} y R^{23} son como se definen como en las realizaciones, esquemas, ejemplos y reivindicaciones en la presente.

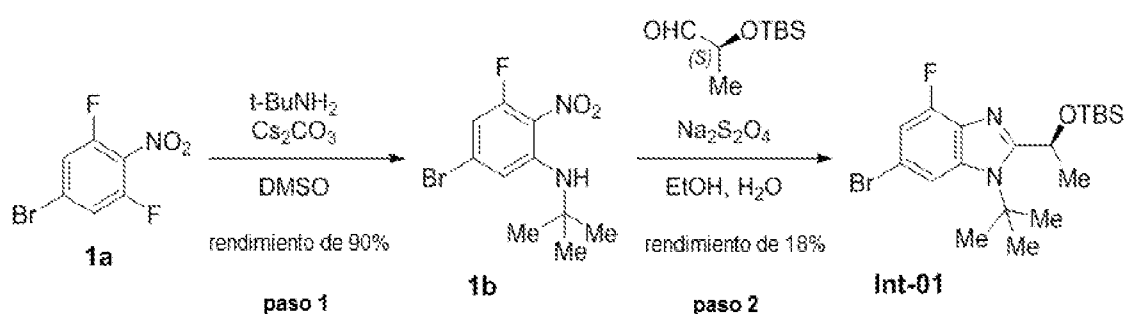
Esquema IX:



Como se muestra en el **Esquema IX**, una cetona tal como XXXII (preparado como en el **Esquema VII**) puede tratarse con un reactivo de Grignard (tal como MeMgBr) en un solvente apropiado (tal como THF) para proporcionar un compuesto tal como XXXVI. Un compuesto tal como XXXVI puede acoplarse con una amina tal como XI bajo condiciones de SNAr estándar en presencia de una base adecuada (tal como DIPEA) en un solvente apropiado (tal como DMSO) para proporcionar un compuesto tal como XXXVII. Los compuestos en cada paso pueden purificarse mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de columna, cristalización o SFC o HPLC de fase inversa.

Preparación de intermediarios

Preparación de (1S)-1-(6-bromo-1-ter-butil-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)etan-1-ol (Int-01) de acuerdo con el Esquema 1.



Esquema 1:

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-N-ter-butil-3-fluoro-2-nitroanilina (1b)

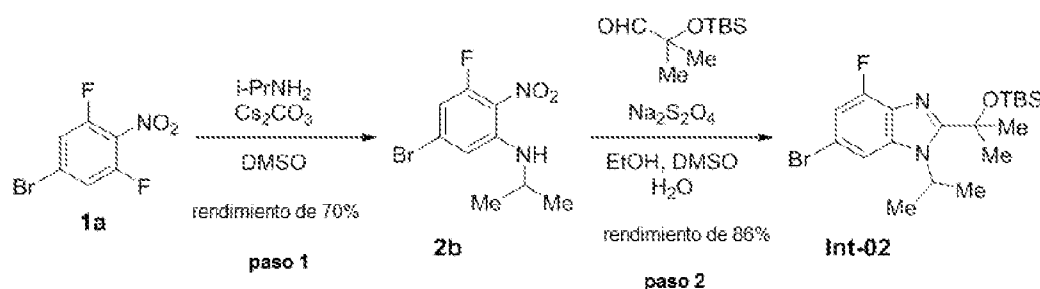
A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (**1a**) (5.0 g, 21.0 mmol) en DMSO (40.0 mL) se agregó 2-metilpropan-2-amina (1.54 g, 21.0 mmoles) y Cs₂CO₃ (13.7 g, 42 mmoles). La reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. El análisis de TLC (éter de petróleo) mostró el consumo del material de partida. La reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-10%) para proporcionar 5-bromo-N-ter-butil-3-fluoro-2-nitroanilina (**1b**) (5.5 g, rendimiento de 90%) como un aceite rojo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 - 7.01 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 1.9, 11.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de (1S)-1-(6-bromo-1-ter-butil-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)etan-1-ol (Int-01)

A una solución de 5-bromo-*N*-*ter*-butil-3-fluoro-2-nitroanilina (**1b**) (1.5 g, 5.2 mmoles) y (2*S*)-2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]propanal (1.94 g, 10.3 mmoles) en EtOH (30.0 mL) y DMSO (7.5 mL) se agregó Na₂S₂O₄ (4.5 g, 25.8 mmoles). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El análisis de TLC (EtOAc) mostró el consumo del material de partida. Se agregaron EtOAc (10 mL) y H₂O (5 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-20%) para proporcionar (1*S*)-1-(6-bromo-1-*ter*-butil-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il)etan-1-ol (**Int-01**) (400 mg, rendimiento de 18%) como un aceite amarillo. *m/z* (ESI) para (C₁₉H₃₀BrFN₂OSi), 431.1 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-2-(2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (Int-02**) de acuerdo con el Esquema 2.**

Esquema 2:



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**2b**)

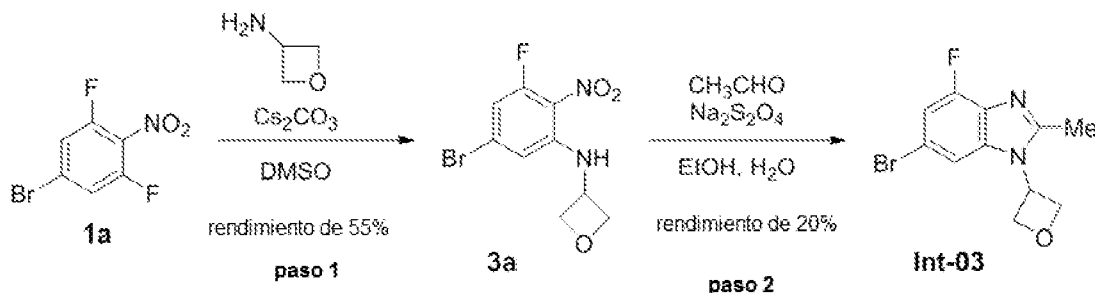
Una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno (**1a**) (25.0 g, 105 mmoles) e isopropilamina (8.95 mL, 105 mmoles) en DMSO (525 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 d, después de los cuales la mezcla se concentró. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-30%) para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**2b**) (20.3 g, rendimiento de 70%) como un sólido rojo/naranja. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 2.0, 11.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 6.4, 13.9 Hz, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 6H). *m/z* (ESI⁺) para (C₉H₁₀BrFN₂O₂), 278.1 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 6-bromo-2-(2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-02**)

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**2b**) (1.0 g, 3.2 mmoles) y 2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropanal (655 mg, 3.2 mmoles) en EtOH (8.0 mL) y DMSO (2.0 mL) se agregó Na₂S₂O₄ (2.82 g, 16.2 mmoles). La suspensión se agitó a 90 °C durante 16 h. el análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage, 40 g SiO₂, 1/10 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 6-bromo-2-(2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-02**) (1.2 g, rendimiento de 86%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 1.5, 9.7 Hz, 1H), 5.62 (td, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.71 - 1.60 (m, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.21 - 0.17 (m, 6H).

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol (Int-03**) de acuerdo con el Esquema 3.**

Esquema 3:



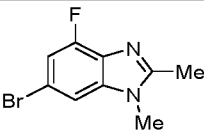
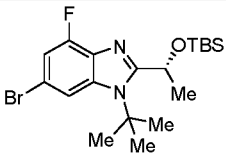
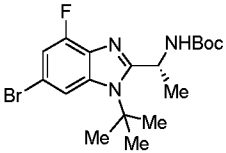
Paso 1: Síntesis de *N*-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)oxetan-3-amina (**3a**)

A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno (1.5 g, 6.3 mmoles) (**1a**) en DMSO (15.0 mL) se agregó oxetan-3-amina (507 mg, 6.93 mmoles) y Cs₂CO₃ (2.46 g, 7.56 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. El análisis de TLC (1/4 EtOAc/éter de petróleo) mostró el consumo del material de partida. La reacción se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-30%) para proporcionar *N*-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)oxetan-3-amina (**3a**) (1.0 g, rendimiento de 55%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 1.8, 10.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 2H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 2H).

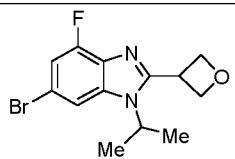
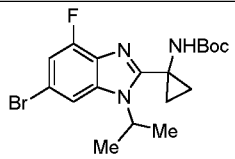
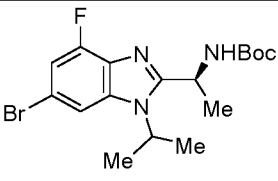
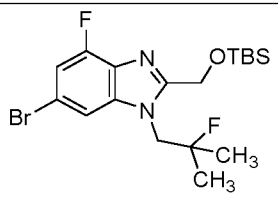
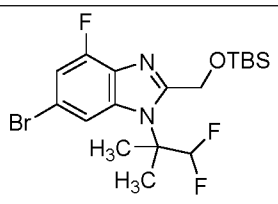
Paso 2: Síntesis de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-03**)

A una solución de *N*-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)oxetan-3-amina (**3a**) (500 mg, 1.72 mmoles) en EtOH (16.0 mL) y H₂O (4.0 mL) se agregó acetaldehído (2.0 mL, 8.6 mmoles) y Na₂S₂O₄ (1.5 g, 8.6 mmoles). La reacción se selló y agitó a 80 °C con irradiación por microondas durante 10 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. La solución se enfrió y dividió entre EtOAc (40 mL) y H₂O (20 mL). Las capas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-03**) (100 mg, rendimiento de 20%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.34 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.66 (br t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.11 (br t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.03 - 4.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₀BrFN₂O), 284.9 (M+H).

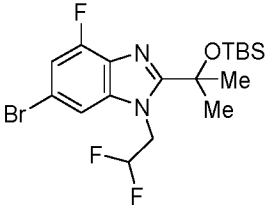
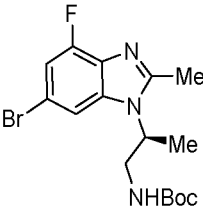
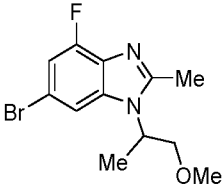
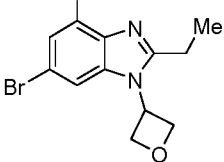
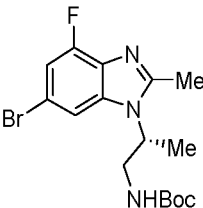
Los intermediarios en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (1*S*)-1-(6-bromo-1-*ter*-butil-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il)etan-1-ol (**Int-01**), 6-bromo-2-(2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-02**) y 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-03**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-04	 6-bromo-4-fluoro-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -bencimidazol	<i>m/z</i> (ESI+) para (C ₉ H ₈ BrFN ₂), 242.6 (M+H) ⁺
Int-05	 6-bromo-1- <i>ter</i> -butil-2-[(1 <i>R</i>)-1-[[<i>ter</i> -butil(dimetil)silil]oxi]etil]-4-fluoro-1 <i>H</i> -bencimidazol	<i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₉ H ₃₀ BrFN ₂ OSi), 430.9 (M+H) ⁺
Int-06	 [(1 <i>R</i>)-1-(6-bromo-1- <i>ter</i> -butil-4-fluoro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)etil]carbamatos de <i>ter</i> -butilo	<i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₈ H ₂₅ BrFN ₃ O ₂), 415.9 (M+H) ⁺

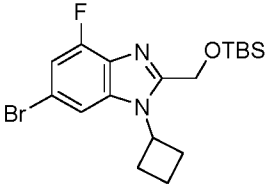
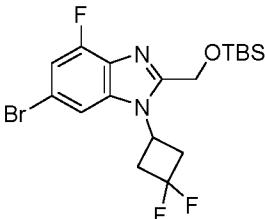
(continuación)

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-07	 6-bromo-4-fluoro-2-(oxetan-3-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 1.5, 10.1 Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 4H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}$), 324.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Int-08	 {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]ciclopropil}carbamato de <i>ter</i>-butilo	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (br s, 1H), 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.5, 9.5 Hz, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrFN}_3\text{O}_2$), 357.9 ($\text{M}+\text{tBu}+\text{H}$) $^+$
Int-09	 {(1S)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]etil}carbamato de <i>ter</i>-butilo	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 5.24 - 5.03 (m, 1H), 4.86 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (d, J = 7.4 Hz, 3H)
Int-10	 6-bromo-2-({[<i>ter</i>-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-fluoro-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-benzimidazol	m/z (ESI+) para ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{OSi}$), 433.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
Int-11	 6-bromo-2-({[<i>ter</i>-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(1,1-difluoro-2-metilpropan-2-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol	m/z (ESI+) para ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{OSi}$), 451.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(continuación)

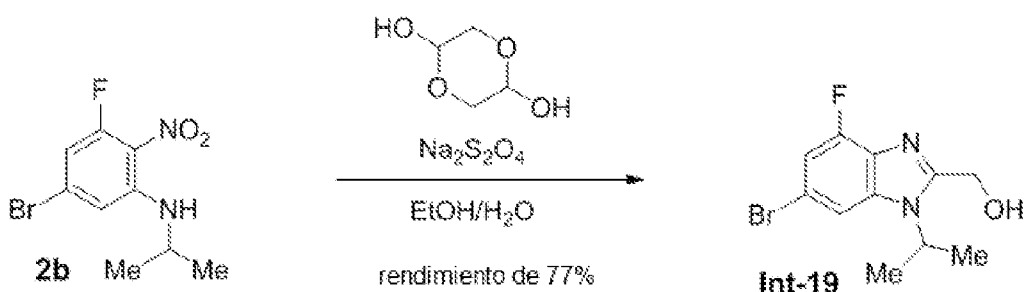
Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-12	 6-bromo-2-(2-((<i>ter</i>-butil(dimetil)silil)oxi)propan-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-1<i>H</i>-bencimidazol	m/z (ESI+) para (C ₁₈ H ₂₆ BrF ₃ N ₂ OSi), 450.8 (M+H) ⁺
Int-13	 [(2<i>S</i>)-2-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il)propil]carbamato de <i>ter</i>-butilo	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.32 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.70 (dt, <i>J</i> = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H); m/z (ESI+) para (C ₁₆ H ₂₁ BrFN ₃ O ₂), 387.9 (M+H) ⁺
Int-14	 6-bromo-4-fluoro-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.5, 10.1 Hz, 1H), 4.78 (ddd, <i>J</i> = 4.6, 7.1, 8.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 4.5, 10.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H); m/z (APCI+) para (C ₁₂ H ₁₄ BrFN ₂ O), 301.0, 303.0 (M+H) ⁺
Int-15	 6-bromo-2-etil-4-fluoro-1-(oxetan-3-il)-1<i>H</i>-bencimidazol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 5.77 – 5.53 (m, 1H), 5.12 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.98 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.3 Hz, 2H), 2.88 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); m/z (APCI+) para (C ₁₂ H ₁₂ BrFN ₂ O), 298.9 (M+H) ⁺
Int-16	 [(2<i>R</i>)-2-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il)propil]carbamato de <i>ter</i>-butilo	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.77 - 7.53 (m, 1H), 7.21 (br d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 5H), 1.32 - 1.20 (m, 8H); m/z (ESI+) para (C ₁₆ H ₂₁ BrFN ₃ O ₂), 387.9 (M+H) ⁺

(continuación)

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-17	 (6-bromo-1-ciclobutil-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metanol	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 1.5, 9.6 Hz, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.98 - 2.81 (m, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 0.92 - 0.90 (m, 9H), 0.10 - 0.07 (m, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BrFN}_2\text{OSi}$), 414.8 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
Int-18	 6-bromo-2-(([[ter-butyl(dimetil)silil]oxi]metil)-1-(3,3-difluorociclobutil)-4-fluoro-1H-benzimidazol	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.5, 9.5 Hz, 1H), 5.27 (dq, J = 3.7, 8.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.60 - 3.41 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 0.92 - 0.90 (m, 9H), 0.12 - 0.10 (m, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{OSi}$), ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

Preparación de [6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metanol (Int-19) de acuerdo con el Esquema 4.

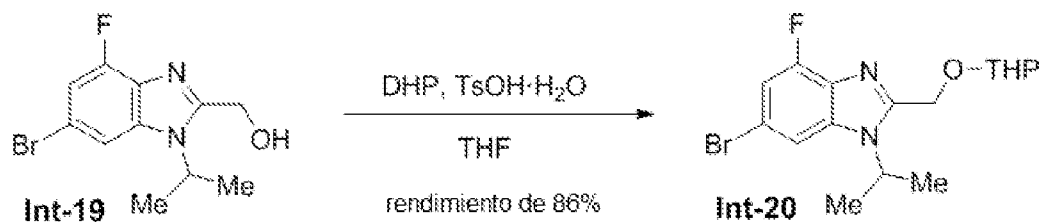
5 Esquema 4:



Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**2b**) (994 mg, 3.59 mmoles), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3.12 g, 17.9 mmoles) y dímero de glicolaldehído (517 mg, 4.30 mmoles) en EtOH/ H_2O (4:1, 50 mL) se agitó a 80 °C durante 21 h. La mezcla se concentró y dividió entre H_2O (100 mL) y EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc/heptanos al 40-100%) para proporcionar [6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metanol (**Int-19**) (790 mg, rendimiento del 77%) como un sólido ceroso blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.95 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 6H); m/z (APCI+) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}$), 286.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-2-[[oxan-2-il]oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (Int-20) de acuerdo con el Esquema 5.

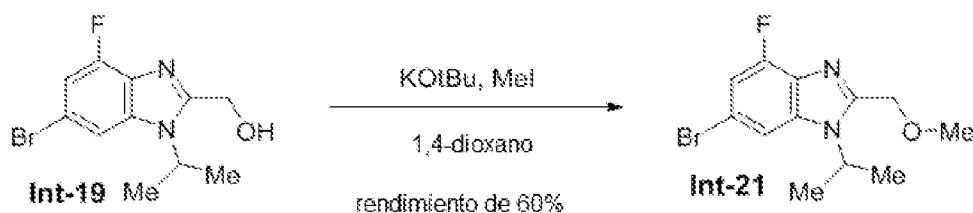
Esquema 5:



Una solución de [6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metanol (**Int-19**) (590 mg, 2.05 mmoles), 3,4-dihidro-2H-piran (1.21 g, 1.3 mL, 14.4 mmoles) y ácido de *p*-TSA monohidratado (35.4 mg, 0.205 mmoles) en THF (21 mL) se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/heptanos al 20-50%) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-2-[(oxan-2-il)oxi]metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (**Int-20**) (710 mg, rendimiento de 93%) como un aceite amarillo viscoso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 2H), 4.77 – 4.72 (m, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.55 – 1.45 (m, 4H); *m/z* (APCI+) para (C₁₆H₂₀BrFN₂O₂), 370.9 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-2-(metoximetil)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (Int-21) de acuerdo con el Esquema 6.

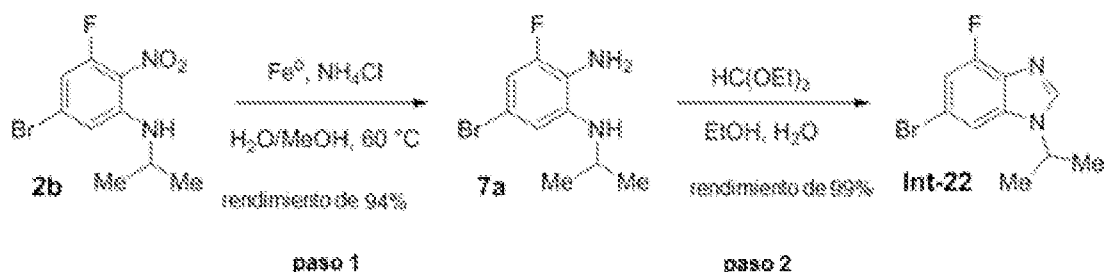
Esquema 6:



A una solución de [6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metanol (**Int-19**) (134 mg, 0.467 mmoles) en 1,4-dioxano (4.67 mL) se agregó KOtPn (25% en tolueno, 0.265 mL, 0.560 mmoles). A la mezcla de reacción oscura resultante a 0 °C se agregó MeI (66.2 mg, 0.029 mL, 0.467 mmoles). Después de 15 min, el análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. Se agregó H₂O (5 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (12 g SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-100%) para proporcionar (**Int-21**) (85 mg, rendimiento de 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H) 7.12 (dd, *J* = 9.54, 1.47 Hz, 1H) 4.91 (dt, *J* = 13.94, 6.97 Hz, 1H) 4.75 (s, 2H) 3.38 (s, 3H) 1.63 (d, *J* = 6.97 Hz, 6H).

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (Int-22) de acuerdo con el Esquema 7.

Esquema 7:



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-N¹-(propan-2-il)benzen-1,2-diamina (7a)

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina (**2b**) (25.0 g, 90.2 mmoles) en MeOH (300 mL) se agregó NH₄Cl acuoso saturado (150 mL) y Fe (25.2 g, 451 mmoles). La suspensión de la reacción se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. La suspensión de la reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (200 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con H₂O (200 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (2x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para

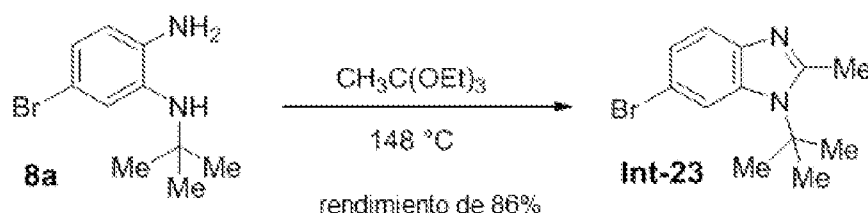
proporcionar 5-bromo-3-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) (21.0 g, rendimiento de 94%). *m/z* (ESI+) para (C₉H₁₂BrFN₂), 246.7 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-22**)

Una solución de 5-bromo-3-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) (3.86 g, 15.6 mmoles) en HC(OEt)₃ (100 mL) se agitó a 150 °C durante 15 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-22**) (4.02 g, rendimiento >99%) como un aceite negro, el cual se tomó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₁₀H₁₀BrFN₂), 258.7 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-1-ter-butil-2-metil-1*H*-bencimidazol (**Int-23**) de acuerdo con el Esquema 8.

Esquema 8:

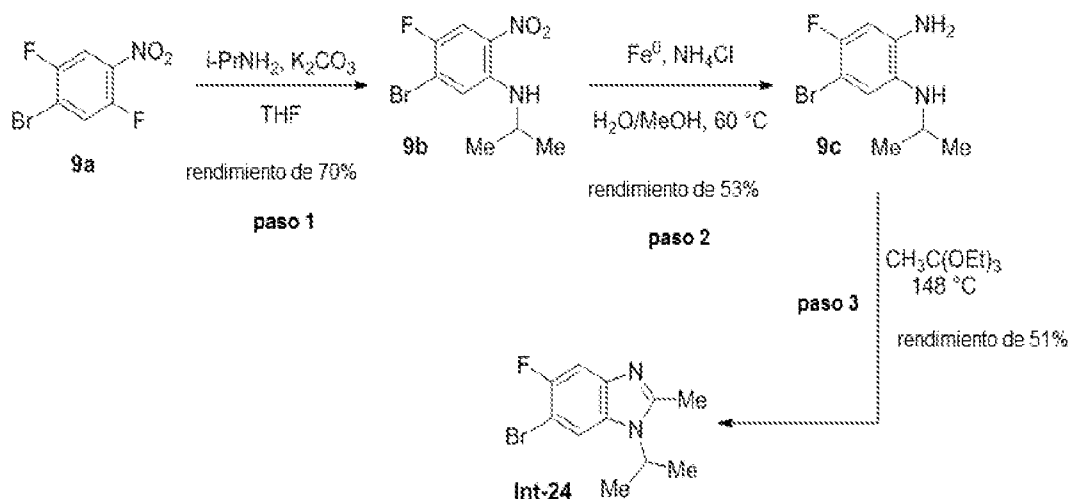


Síntesis de 6-bromo-1-ter-butil-2-metil-1*H*-bencimidazol (**Int-23**)

Una mezcla de 4-bromo-*N*²-ter-butilbencen-1,2-diamina (**8a**) (1.3 g, 5.35 mmoles) y ortoacetato de trietilo (8.7 g, 53.5 mmoles) se agitó a 148 °C durante 1 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 20%) para proporcionar 6-bromo-1-ter-butil-2-metil-1*H*-bencimidazol (**Int-23**) (1.23 g, rendimiento de 95%) como un aceite amarillo. *m/z* (ESI+) para (C₁₂H₁₅BrN₂), 268.7 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-5-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-24**) de acuerdo con el Esquema 9.

Esquema 9:



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-4-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**9b**)

A una suspensión de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenceno (**9a**) (1.0 g, 4.2 mmoles) en THF (10 mL) se agregó K₂CO₃ (581, 4.2 mmoles) e *i*-PrNH₂ (248 mg, 4.2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución de la reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 10%) para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-

2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**9b**) (900 mg, rendimiento de 77%) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI+) para (C₉H₁₀BrFN₂O₂), 276.7 (M+H)⁺.

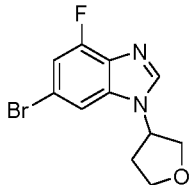
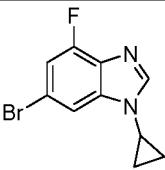
Paso 2: Síntesis de 5-bromo-4-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**9c**)

5 A una solución de 5-bromo-4-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**9b**) (1.9 g, 6.9 mmoles) en MeOH (30 mL) se agregó NH₄Cl acuoso saturado (15 mL) y Fe⁰ (1.9 g, 34.3 mmoles). La suspensión de la reacción se agitó a 60 °C por 16 h durante la noche. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La suspensión de la reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOH (50 mL). El filtrado combinado se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2x80 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (40 g de SiO₂, 1:2 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**9c**) (900 mg, rendimiento de 53%) como una goma marrón. *m/z* (ESI+) para (C₉H₁₂BrFN₂), 246.7 (M+H)⁺.

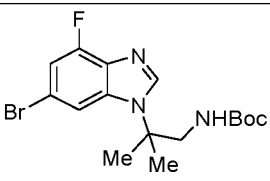
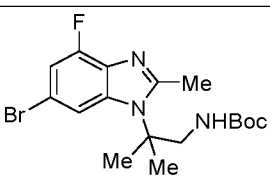
Paso 3: Síntesis de 6-bromo-5-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-24**)

15 Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**9c**) (800 mg, 3.24 mmoles) y ortoacetato de trietilo (5.3 g, 32.4 mmoles) se agitó a 148 °C durante 1 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación del producto deseado. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se combinó con una reacción paralela ejecutada en una escala de 100 mg y se purificó mediante cromatografía instantánea (20 g de SiO₂, EtOAc al 100%) para proporcionar 6-bromo-5-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-24**) (500 mg, rendimiento de 51%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.74 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₂BrFN₂), 270.9 (M+H)⁺.

25 Los intermediarios en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-22**), 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-23**) y 6-bromo-5-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-24**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

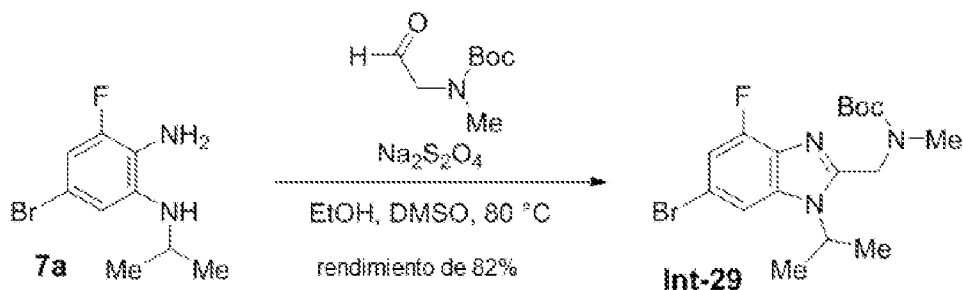
Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-25	 6-bromo-4-fluoro-1-(oxolan-3-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 5.30 (ddt, <i>J</i> = 8.4, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (td, <i>J</i> = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H); <i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₁ H ₁₀ BrFN ₂ O), 258.7 (M+H) ⁺
Int-26	 6-bromo-1-ciclopropil-4-fluoro-1 <i>H</i> -bencimidazol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 1.5, 9.8 Hz, 1H), 3.36 (td, <i>J</i> = 3.5, 7.0 Hz, 1H), 1.24 – 1.17 (m, 2H), 1.10 – 1.03 (m, 2H); <i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₀ H ₈ BrFN ₂), 256.7 (M+H) ⁺

(continuación)

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-27	 [2-(6-bromo-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilpropil]carbamato de <i>ter</i> -butilo	m/z (ESI+) para (C ₁₆ H ₂₁ BrFN ₃ O ₂), 387.6 (M+H) ⁺
Int-28	 [2-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilpropil]carbamato de <i>ter</i> -butilo	m/z (ESI+) para (C ₁₇ H ₂₃ BrFN ₃ O ₂), 400.0 (M+H) ⁺

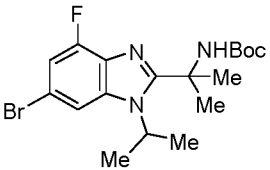
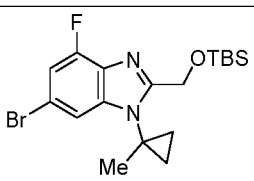
Preparación de {[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de *ter*-butilo (Int-29) de acuerdo con el Esquema 10.

5 Esquema 10:



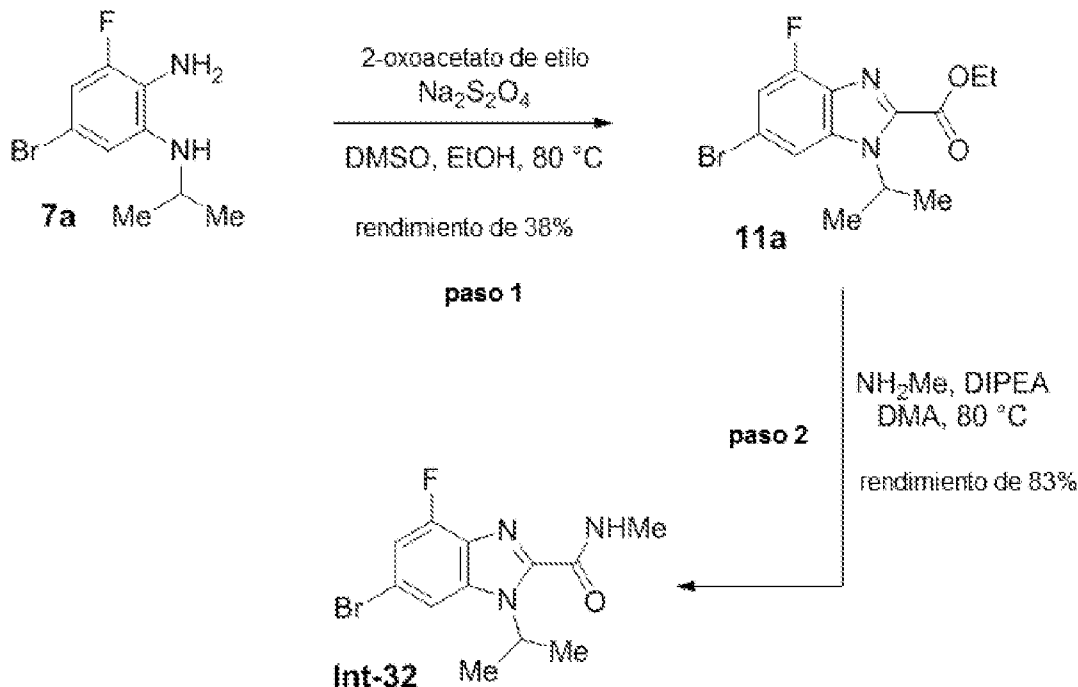
10 A una solución de 5-bromo-3-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) (300 mg, 1.2 mmoles) y metil(2-oxoetil)carbamato de *ter*-butilo (421 mg, 2.43 mmoles) en EtOH (4.0 mL) y DMSO (1.0 mL) se agregó Na₂S₂O₄ (1.1 g, 6.1 mmoles). La suspensión se agitó a 80 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 25%) para proporcionar {[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de *ter*-butilo (**Int-29**) (400 mg, rendimiento de 82%) como un aceite amarillo. m/z (ESI+) para (C₁₇H₂₃BrFN₃O₂), 401.6 (M+H)⁺.

15 Los intermediarios en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de {[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de *ter*-butilo (**Int-29**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-30	 {2-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]propan-2-yl}carbamato de <i>ter</i> -butilo	m/z (ESI+) para (C ₁₈ H ₂₅ BrFN ₃ O ₂), 415.7 (M+H) ⁺
Int-31	 6-bromo-2-({[<i>ter</i> -butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-fluoro-1-(1-metilciclopropil)-1H-benzimidazol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.60 (s, 7H), 0.92 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); m/z (ESI+) para (C ₁₈ H ₂₆ BrFN ₂ OSi), 414.9 (M+H) ⁺

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-*N*-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Int-32) de acuerdo con el Esquema 11.

Esquema 11:



Paso 1: Síntesis de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (11a)

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-*N*'-(propan-2-il)benzen-1,2-diamina (**7a**) (1.0 g, 4.05 mmoles) y 2-oxoacetato de etilo (1.65 g, 8.09 mmoles) en EtOH (20.0 mL) y DMSO (5.0 mL) se agregó Na₂S₂O₄ (3.5 g, 20.2 mmoles). La suspensión se agitó a 80 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/heptanos al 25%) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**11a**) (500 mg, rendimiento de 38%) como un sólido. m/z (ESI+)

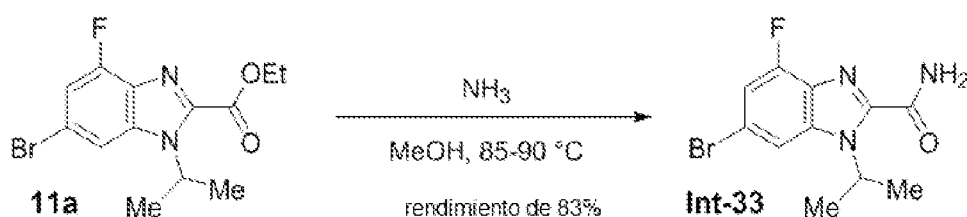
para ($C_{13}H_{14}BrFN_2O_2$), 328.7 ($M+H$)⁺.

Paso 2: Síntesis de 6-bromo-4-fluoro-N-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Int-32)

Una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**11a**) (200 mg, 0.608 mmoles), DIPEA (236 mg, 1.82 mmoles) y $MeNH_2$ (22.6 mg, 0.729 mmoles) en DMA (8.0 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con H_2O (15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El material obtenido se combinó con el producto de una reacción paralela ejecutada con 48 mg de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-N-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (**Int-32**) (200 mg, rendimiento de 83%). m/z (ESI⁺) para ($C_{12}H_{13}BrFN_3O$), 313.7 ($M+H$)⁺.

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxamida (Int-33) de acuerdo con el Esquema 12.

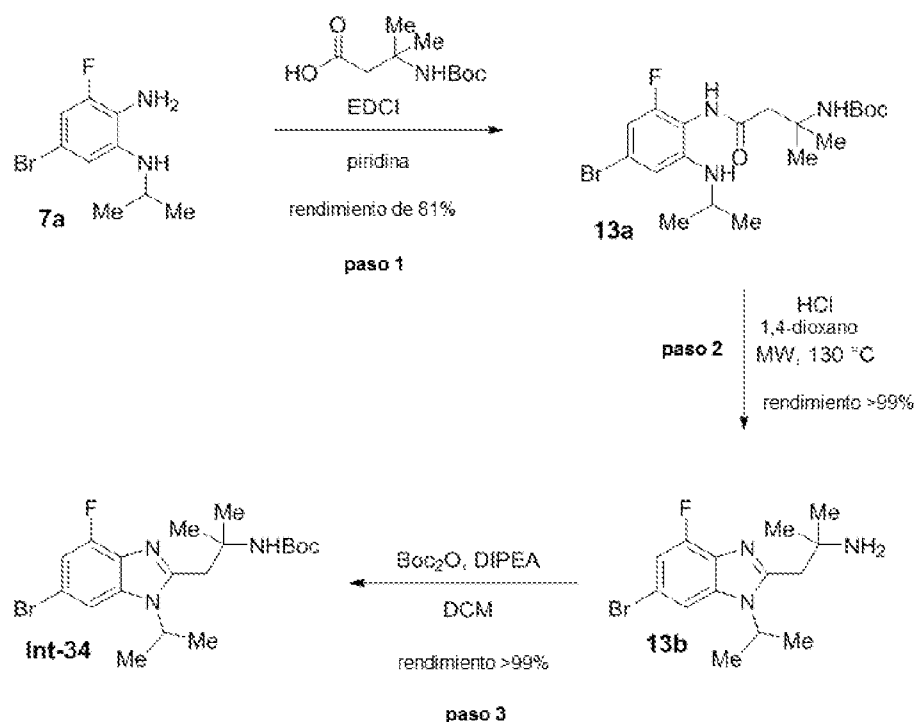
Esquema 12:



El 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo (**11a**) (200 mg, 0.608 mmoles) se disolvió en una solución de amoníaco en MeOH (7.0 N, 15 mL) y se agitó a 85-90 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar (**Int-33**) (190 mg, rendimiento >99%) como un sólido. m/z (ESI⁺) para ($C_{11}H_{11}BrFN_3O$), 299.7 ($M+H$)⁺.

Preparación de {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ter*-butilo (Int-34) de acuerdo con el Esquema 13.

Esquema 13:



Paso 1: Síntesis de (4-{4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]anilino}-2-metil-4-oxobutan-2-il)carbamato de *ter*-butilo (13a)

A una solución en agitación de 5-bromo-3-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) (1.1 g, 4.5 mmoles) en piridina (10.0 mL) se agregó ácido 3-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoico (967 mg, 4.5 mmoles) y EDCI (1.7 g, 8.9 mmoles) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-50%) para proporcionar 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-amina (**13a**) (1.6 g, rendimiento de 81%) como un sólido blanco. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₉H₂₉BrFN₃O₃), 446.1 (M+H)⁺.

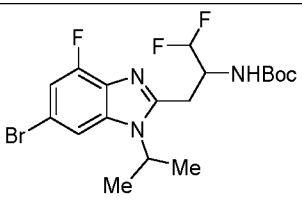
Paso 2: Síntesis de 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-amina (13b)

Esta reacción se ejecutó en tres lotes paralelos. En la 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-amina sólida (**13a**) (600 mg, 1.8 mmoles) se agregó una solución de HCl (4.0 M en 1,4-dioxano, 10.0 mL). La mezcla se agitó a 130 °C durante 15 min bajo irradiación por microondas. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de producto deseado. Los tres lotes de reacción se combinaron y concentraron hasta sequedad. El residuo se recogió en H₂O (10 mL) y la mezcla se basificó con NH₄OH a pH ~9. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-amina (**13b**) (1.2 g, rendimiento >99%). *m/z* (ESI⁺) para (C₁₄H₁₉BrFN₃), 329.9 (M+H)⁺.

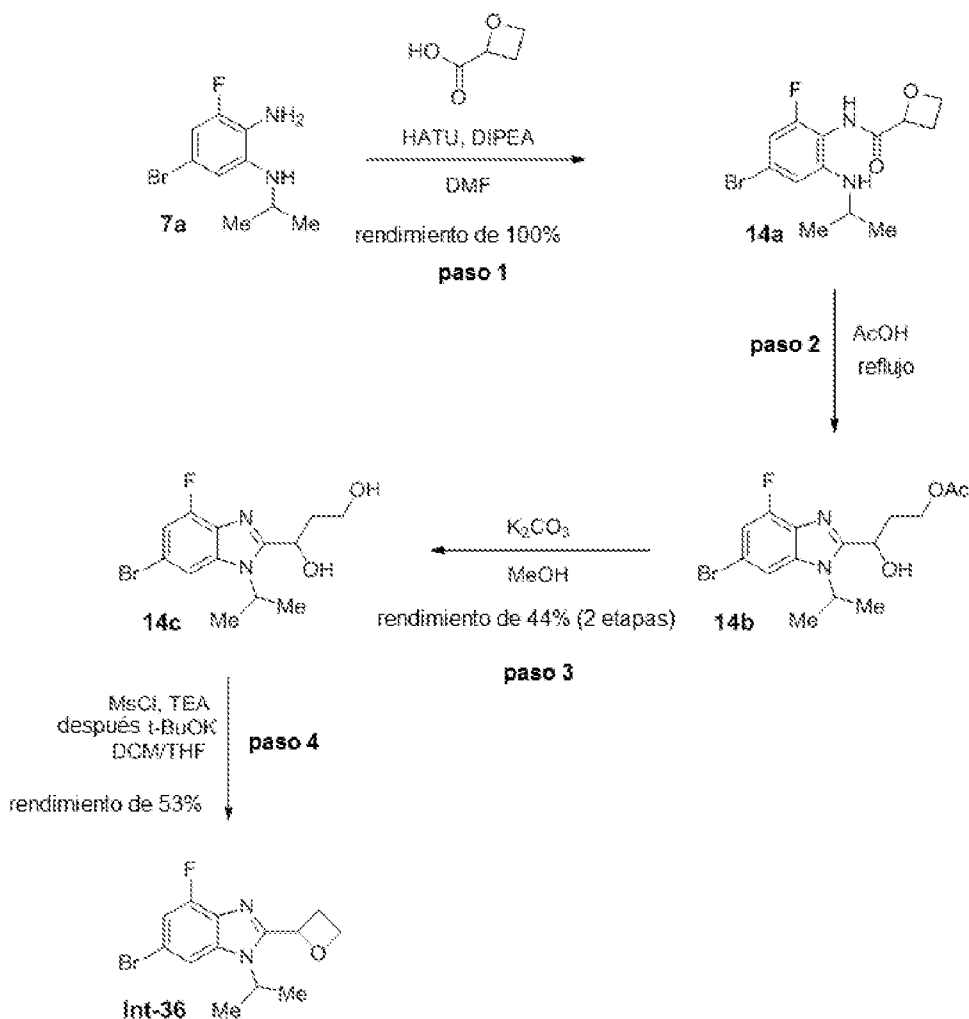
Paso 3: Síntesis de {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ter*-butilo (Int-34)

A una solución de 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-amina (**13b**) (1.2 g, 3.7 mmoles) en DCM (20 mL) se agregó DIPEA (473 mg, 3.7 mmoles) y Boc₂O (958 mg, 4.4 mmoles) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se diluyó con H₂O (15 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-51%) para proporcionar {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ter*-butilo (**Int-34**) (1.6 g, rendimiento >99%) como un sólido marrón. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₉H₂₇BrFN₃O₂), 430.0 (M+H)⁺.

El intermediario en la tabla siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-2-metilpropan-2-il}carbamato de *ter*-butilo (**Int-34**). El siguiente intermediario se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-35	 {3-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]-1,1-difluoropropan-2-il}carbamato de <i>ter</i>-butilo	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 1.1, 9.6 Hz, 1H), 6.30 - 5.97 (m, 1H), 5.72 (br d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 1H), 3.34 - 3.13 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 6H), 1.36 (s, 9H); <i>m/z</i> (ESI⁺) para (C₁₈H₂₃BrF₃N₃O₂), 396.0 (M-tBu+H)⁺

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-2-(oxetan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (Int-36) de acuerdo con el Esquema 14.**Esquema 14:**



Paso 1: Síntesis de *N*-[4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]fenil]oxetan-2-carboxamida (**14a**)

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) (1.0 g, 4.05 mmoles) en DMF (10.0 mL) se agregó ácido oxetan-2-carboxílico (413 mg, 4.05 mmoles). Después se agregaron DIPEA (1.6 g, 12.1 mmoles) y HATU (2.3 g, 6.1 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 h. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo al 25%) mostró el consumo del material de partida. El solvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con Na₂CO₃ acuoso saturado (100 mL). La solución se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar *N*-[4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]fenil]oxetan-2-carboxamida (**14a**) (1.5 g, rendimiento de 100%), el cual se tomó directamente en la siguiente etapa.

Paso 2: Síntesis de acetato de 3-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-3-hidroxipropilo (**14b**)

Una solución marrón de *N*-[4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]fenil]oxetan-2-carboxamida (**14a**) (1.5 g, 4.5 mmoles) en AcOH (20 mL) se agitó a 110 °C durante 1.5 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto. La mezcla se concentró hasta sequedad para proporcionar acetato de 3-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-3-hidroxipropilo (**14b**) (1.5 g, rendimiento de 62%), el cual se tomó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₅H₁₈BrFN₂O₃), 374.9 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]propan-1,3-diol (**14c**)

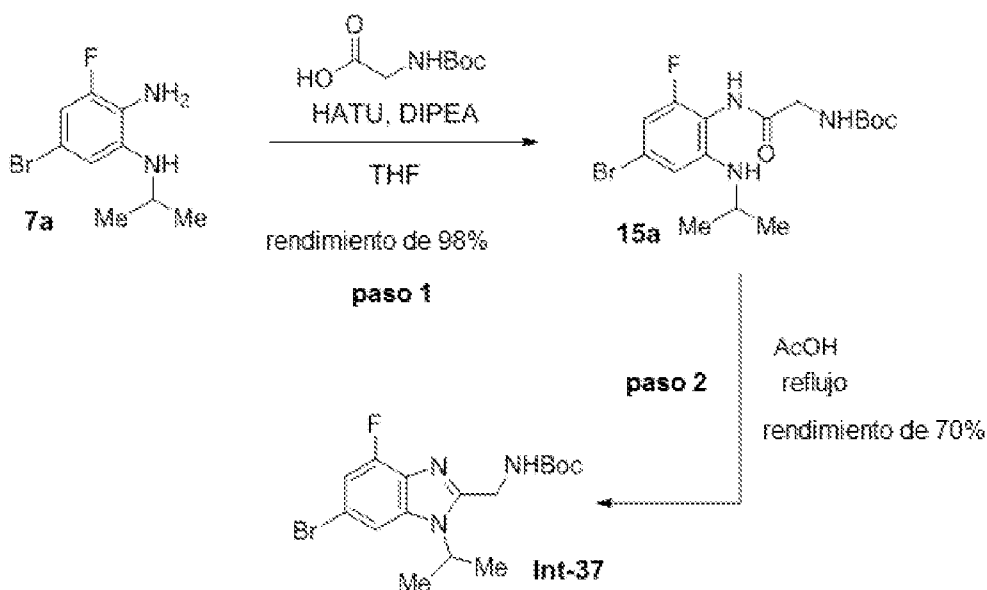
A una solución marrón de acetato de 3-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]-3-hidroxipropilo (**14b**) (1.5 g, 2.8 mmoles) en MeOH (30 mL) se agregó K₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage, 40 g de SiO₂, MeOH/EtOAc al 0-30%) para proporcionar 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]propan-1,3-diol (**14c**) (660 mg, rendimiento de 44%, 2 pasos) como un sólido marrón pálido. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₃H₁₆BrFN₂O₂), 332.9 (M+H)⁺.

Paso 4: Síntesis de 6-bromo-4-fluoro-2-(oxetan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (Int-36)

A una solución de 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]propan-1,3-diol (**14c**) (600 mg, 1.81 mmoles) y TEA (275 mg, 2.72 mmoles) en DCM (5.0 mL) y THF (5.0 mL) a 0 °C se agregó por goteo una solución de MsCl (208 mg, 7.25 mmoles) en DCM. Después de 2 h, se agregó en una porción t-BuOK sólido (813 mg, 7.25 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de TLC (EtOAc) mostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage, EtOAc, R_f~0.5) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-2-(oxetan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-36**) (300 mg, rendimiento de 53%) como una goma marrón.

Preparación de 6-bromo-4-fluoro-2-(oxetan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (Int-37**) de acuerdo con el Esquema 15.**

Esquema 15:



Paso 1: Síntesis de (2-{4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]anilino}-2-oxoetil)carbamato de *ter*-butilo (15a**)**

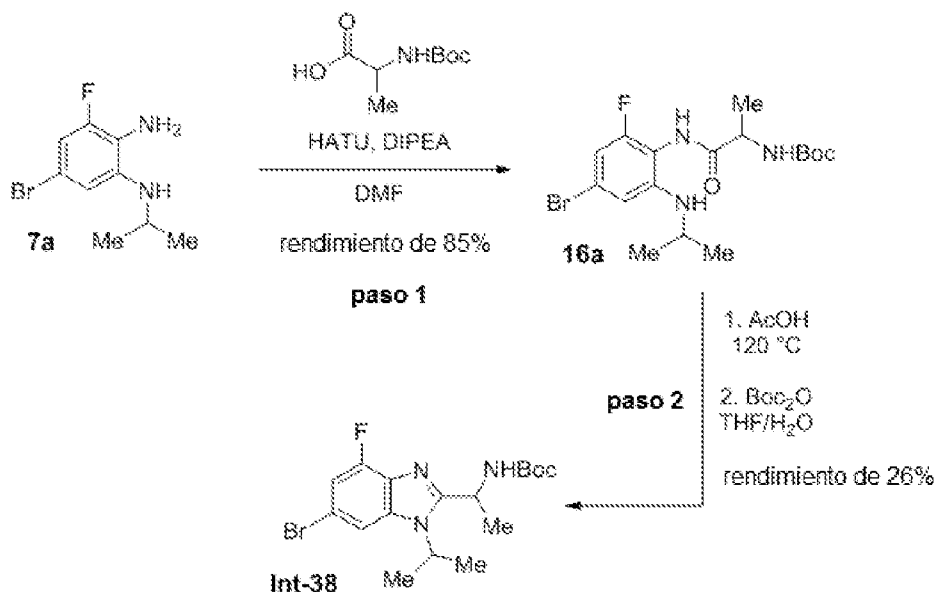
A una solución de 5-bromo-3-fluoro-*N'*-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) (504 mg, 2.4 mmoles), *N*-(*ter*-butoxicarbonil)glicina (393 mg, 2.2 mmoles) y HATU (1.2 g, 3.1 mmoles) en THF (10.0 mL) a 0 °C se agregó DIPEA (0.72 mL, 4.1 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis de LCMS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se extinguió con agua y después se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar (2-{4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]anilino}-2-oxoetil)carbamato de *ter*-butilo (**15a**) (810 mg, rendimiento de 98%) como un sólido espumoso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (dd, *J* = 6.6, 13.8 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); *m/z* (APCI+) para (C₁₆H₂₃BrFN₃O₃), 404.0, 406.1 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de {[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil}carbamato de *ter*-butilo (Int-37**)**

Una solución de (2-{4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]anilino}-2-oxoetil)carbamato de *ter*-butilo (**15a**) (809 mg, 2.0 mmoles) en AcOH (4.0 mL) se agitó a 90 °C durante 3.5 h. El análisis de LCMS mostró cierto material de partida restante. La reacción se agitó durante 2.5 h adicionales a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-100%) para proporcionar {[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil}carbamato de *ter*-butilo (**Int-37**) (547 mg, rendimiento de 70%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.3, 10.1 Hz, 1H), 4.97 - 4.78 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (s, 9H); *m/z* (APCI+) para (C₁₆H₂₁BrFN₃O₂), 388.0 (M+H)⁺.

Preparación de {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etil}carbamato de *ter*-butilo (Int-38**) de acuerdo con el Esquema 16:**

Esquema 16:



Paso 1: Síntesis de (1-{4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]anilino}-1-oxopropan-2-il)carbamato de *ter*-butilo (16a)

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) (900 mg, 3.2 mmoles) en DMF (8.0 mL) se agregó *N*-(*ter*-butoxicarbonil)alanina, DIPEA (1.26 g, 9.7 mmoles) y HATU (1.85 g, 4.9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 30-50%) para proporcionar (1-{4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]anilino}-1-oxopropan-2-il)carbamato de *ter*-butilo (**16a**) (1.14 g, rendimiento de 84%) como un sólido blanco.

Paso 2: Síntesis de {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etil}carbamato de *ter*-butilo (Int-38)

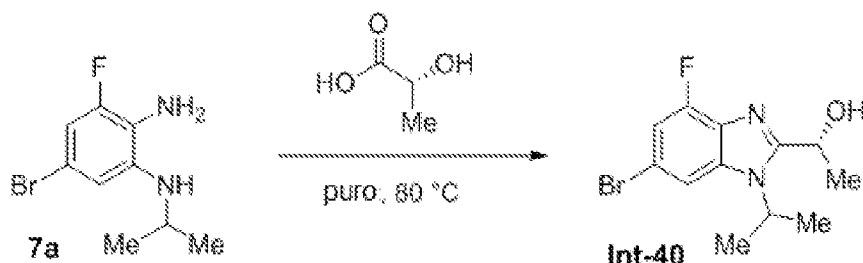
Una mezcla de (1-{4-bromo-2-fluoro-6-[(propan-2-il)amino]anilino}-1-oxopropan-2-il)carbamato de *ter*-butilo (**16a**) (4.4 g, 10.5 mmoles) en AcOH (20 mL) se agitó a 120 °C durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc (50 mL) y se extrajo con H₂O (50 mL). A la solución acuosa se agregó THF (100 mL) y Boc₂O (1.09 g, 5.0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC mostró el consumo del intermediario. La solución se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 25%) para proporcionar {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etil}carbamato de *ter*-butilo (**Int-38**) (1.1 g, rendimiento de 26%) como un sólido gomoso. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₇H₂₃BrFN₃O₂), 401.7 (M+H)⁺.

El intermediario en la tabla siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de {1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etil}carbamato de *ter*-butilo (**Int-38**). El siguiente intermediario se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-39	(1-{[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]metil}ciclopentil)carbamato de <i>ter</i>-butilo	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 4.78 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 1.89 – 1.59 (m, 8H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.34 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 9H); <i>m/z</i> (ESI ⁺) para (C ₁₈ H ₂₆ BrFN ₂ OSi), 454.1 (M+H) ⁺

Preparación de (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (Int-40) de acuerdo con el Esquema 17.

Esquema 17:



5

Una mezcla de la 5-bromo-3-fluoro-N¹-(propan-2-il)benzen-1,2-diamina (**7a**) (5.74 g, 23.2 mmoles) y ácido (2*R*)-2-hidroxipropanoico (17.4 g, 193 mmoles) se agitó a 82 °C durante 44 h. La mezcla viscosa oscura se agregó con cuidado en una mezcla con agitación de DCM (100 mL) y NaHCO₃ saturado (250 mL) (evolución del gas). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente hasta que la evolución del gas cesó. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, MTBE/heptanos al 20-80%). Las fracciones que contenían el producto se purificaron aún más al concentrarlas primero a un volumen mínimo. El residuo resultante se disolvió en un volumen pequeño de MTBE, después se diluyó con un volumen igual de heptanos. La solución se sometió a sonicación provocando precipitación. La suspensión resultante se concentró sólo hasta que permaneció una pequeña cantidad de solvente. El sobrenadante se decantó. Los sólidos se enjuagaron con MTBE/heptanos al 10% seguidos por heptanos y después se secaron bajo vacío para proporcionar (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**Int-40**) (4.97 g, rendimiento de 71%) como un sólido de color café claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 1.5, 10.1 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.17 - 5.00 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 9H); *m/z* (APCI+) para (C₁₂H₁₄BrFN₂O) 300.8 (M+H)⁺.

Los intermediarios en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**Int-40**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

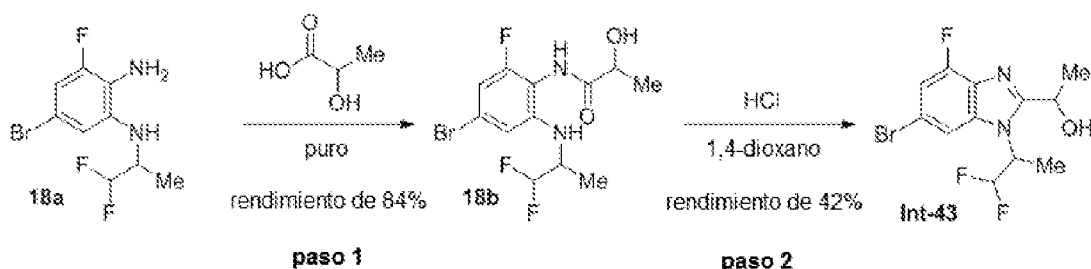
Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-41	1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]etan-1-ol	<i>m/z</i> (APCI+) para (C ₁₂ H ₁₄ BrFN ₂ O), 302.7 (M+H) ⁺
Int-42	(1<i>S</i>)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il]etan-1-ol	<i>m/z</i> (APCI+) para (C ₁₂ H ₁₄ BrFN ₂ O), 302.9 (M+H) ⁺

25

Preparación de 1-[6-bromo-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (Int-43) de

acuerdo con el Esquema 18

Esquema 18



Paso 1: Síntesis de *N*-(4-bromo-2-((1,1-difluoro-2-metil)amino)-6-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida (**18b**)

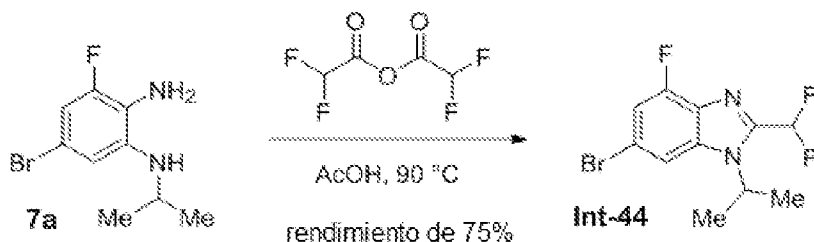
- 5 Una mezcla de 5-bromo-*N*¹-(1,1-difluoropropan-2-il)-3-fluorobencen-1,2-diamina (**18a**) (Preparado como en el Esquema 7, 1.0 g, 3.5 mmoles) y 2-ácido hidroxipropanoico (10.0 mL) se agitó a 85 °C durante 16 h. La LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. Se agregaron H₂O (15 mL) y EtOAc (15 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. La mezcla se ajustó a pH ~7 con NaOH acuoso al 50%. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-50%) para proporcionar *N*-(4-bromo-2-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)-6-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida (**18b**) (1.0 g, rendimiento de 84%) como un aceite oscuro. *m/z* (ESI) para (C₁₂H₁₄BrF₃N₂O₂), 356.6 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 1-[6-bromo-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1- (**Int-43**)

- 15 Una solución de *N*-(4-bromo-2-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)-6-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida (**18b**) (1.0 g, 3.0 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 130 °C durante 15 min con irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en H₂O (3 mL) y después se basificó con NH₄OH acuoso (1 mL) a un pH ~8 m. La solución se extrajo con EtOAc (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 1:1) para proporcionar (**Int-43**) (400 mg, rendimiento de 42%) como un aceite oscuro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 1.5, 9.5 Hz, 1H), 6.31 - 5.98 (m, 1H), 5.14 (br dd, *J* = 6.8, 10.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 6H); *m/z* (ESI) para (C₁₂H₁₂BrF₃N₂O), 338.7 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-2-(difluorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-44**) de acuerdo con el Esquema 19.

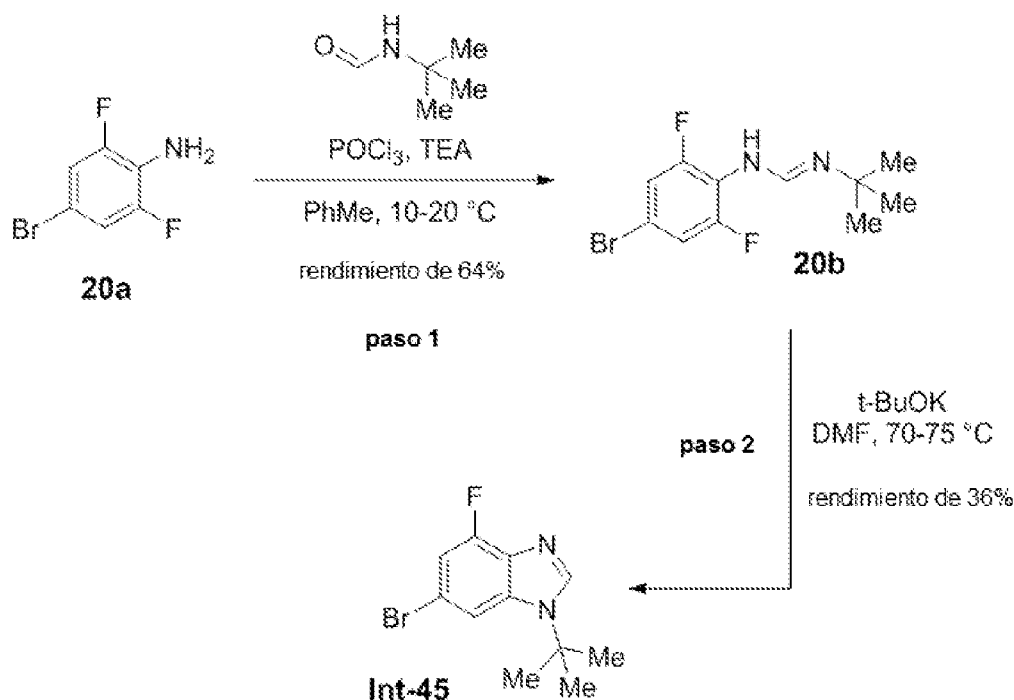
Esquema 19:



- 30 Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-*N*¹-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**7a**) y anhídrido difluoroacético (1.47 mL, 11.8 mmoles) en AcOH (4.6 mL) se agitó a 90 °C durante 3 h. El solvente se retiró mediante vacío. El residuo se recogió en DCM (30 mL). La mezcla se ajustó a pH ~8-9 con NaOH acuoso 1.0 N y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-50%) para proporcionar 6-bromo-2-(difluorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-44**) (523 mg, rendimiento de 72%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.28 (m, 2H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); *m/z* (APCI⁺) para (C₁₁H₁₀BrF₃N₂), 309.1 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-1-*ter*-butil-4-fluoro-1*H*-bencimidazol (**Int-45**) de acuerdo con el Esquema 20.

Esquema 20:



Paso 1: Síntesis de *N*-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-*N'*-ter-butilmetanimidamida (**20b**)

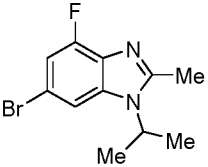
Una solución de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (**20a**) (5.00 g, 24.0 mmoles), trietilamina (4.86 g, 6.7 mL, 48.1 mmoles) y *N*-ter-butilformamida (2.92 g, 3.2 mL, 28.8 mmoles) en PhMe (50 mL) se trató con POCl₃ (5.53 g, 3.36 mL, 36.1 mmoles) a 0 °C (manteniendo una temperatura interna debajo de 20 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se extinguió con Na₂CO₃ acuoso (80 mL). La capa orgánica se recolectó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se suspendió en EtOAc (5 mL) y éter de petróleo (40 mL), se suspendió durante 10 min y se recolectó mediante filtración para proporcionar *N*-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-*N'*-ter-butilmetanimidamida (**20b**) (4.50 g, rendimiento de 64%) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₁H₁₃BrF₂N₂), 292.6 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 6-bromo-1-ter-butil-4-fluoro-1*H*-bencimidazol (**Int-45**)

A una solución de *N*-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-*N'*-ter-butilmetanimidamida (**20b**) (4.50 g, 15.5 mmoles) en DMF (40 mL) se agregó KO^tBu (2.60 g, 23.2 mmoles) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 h. Se agregó H₂O (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó en dos etapas, primero mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 20%), después mediante HPLC preparativa en una columna Fenomenex Synergi Max-RP (250 x 80 mm, 10 μm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 25 °C), que se eluyó con MeCN/H₂O al 35-65% (+ ácido fórmico al 0.225%) con una tasa de flujo de 80 mL/min para proporcionar 6-bromo-1-ter-butil-4-fluoro-1*H*-bencimidazol (**Int-45**) (1.5 g, rendimiento de 36%) como un sólido gris. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₁H₁₂BrFN₂), 270.9 (M+H)⁺.

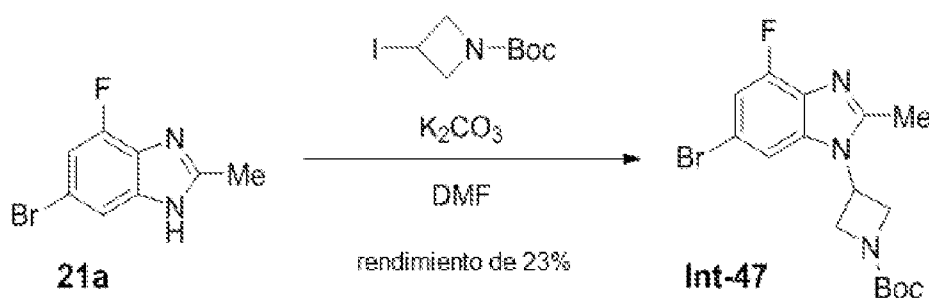
El intermediario en la tabla siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 6-bromo-1-ter-butil-4-fluoro-1*H*-bencimidazol (**Int-45**). El siguiente intermediario se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de compuesto	Nombre/estructura IUPAC	Datos analíticos
---------------------	-------------------------	------------------

Int-46	 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol	m/z (ESI+) para (C ₁₁ H ₁₂ BrFN ₂), 270.6 (M+H) ⁺
--------	---	--

Preparación de 3-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (Int-47) de acuerdo con el Esquema 21.

Esquema 21:



5

10

15

A una solución de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol (**21a**) (271 mg, 1.18 mmoles) y 3-yodoazetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (670 mg, 2.37 mmoles) en DMF (5.9 mL) se agregó K₂CO₃ (491 mg, 3.55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó sobre SiO₂. El material sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/heptano al 0-100%) para proporcionar una mezcla de regioisómeros. Estos compuestos se separaron posteriormente mediante SFC preparativa en una columna Waters SFC 200 Glacier/Two ZymorSFER HADP (150 x 21.1 mm de D.I., 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 10-35% (100 bares, 35 °C) con una tasa de flujo de 80 mL/min para proporcionar 3-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**Int-47**) (106 mg, rendimiento de 23%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.5, 10.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.28 (dd, *J* = 5.1, 10.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); m/z (APCI+) para (C₁₆H₁₉BrFN₃O₂), 384.0 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-2,4-dimetil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol (Int-48) de acuerdo con el Esquema 22.

Esquema 22:



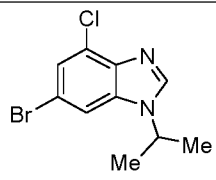
20

25

A una solución de 6-bromo-2,4-dimetil-1H-bencimidazol (**22a**) (250 mg, 1.11 mmoles) en DMF anhidro (8.0 mL) se agregó 2-yodopropano (189 mg, 1.11 mmoles) y NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 222 mg, 5.55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se extinguió con H₂O (3 mL) y después se concentró bajo vacío. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 70%) para proporcionar 6-bromo-2,4-dimetil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol (**Int-48**) (260 mg, rendimiento de 88%). m/z (ESI+) para (C₁₂H₁₅BrN₂), 268.8 (M+H)⁺.

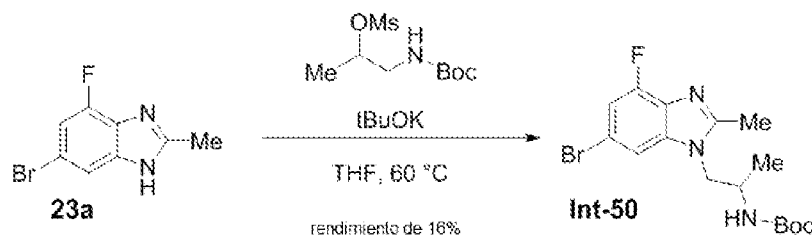
El intermediario en la tabla siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 6-bromo-2,4-dimetil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol (**Int-48**). El siguiente intermediario se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría

ser capaz de realizar.

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-49	 6-bromo-4-chloro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.40 (quin.d, <i>J</i> = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H); <i>m/z</i> (ESI ⁺) para (C ₁₀ H ₁₀ BrClN ₂), 274.8 (M+H) ⁺

Preparación de [1-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-il]carbamato de *ter*-butilo (Int-50) de acuerdo con el Esquema 23.

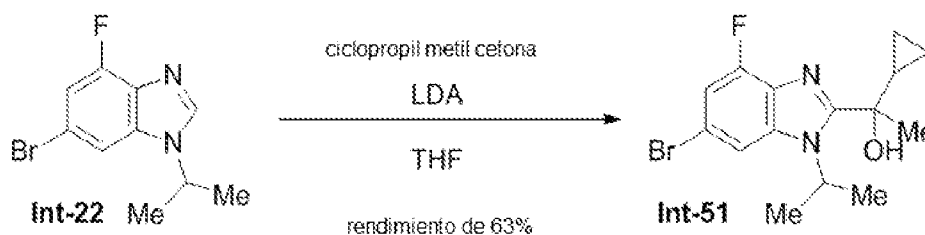
5 Esquema 23:



A una solución de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol (**23a**) (500 mg, 2.18 mmoles) en THF anhidro (15.0 mL) se agregó *t*-BuOK sólido (294 mg, 2.62 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido por la adición de metansulfonato de 1-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propan-2-ilo (888 mg, 3.51 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de Ar durante 17 h. El análisis de LCMS mostró ~50% de consumo del material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó *t*-BuOK adicional (122 mg, 1.09 mmoles) seguido por metansulfonato de 1-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]propan-2-ilo adicional (730 mg, 1.46 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró ~65% de conversión. La mezcla se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con DCM (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. La mezcla sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 10-65%). Las fracciones que contuvieron el producto deseado se recolectaron y purificaron de nuevo mediante HPLC preparativa en una columna C18 de YMC-Actus Triart (de 150x40 mm, 5 μm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 33-73% (NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar [1-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-il]carbamato de *ter*-butilo (**Int-50**) (112 mg, rendimiento de 16%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.21 (td, *J* = 16.1, 14.5, 6.9 Hz, 2H), 4.06 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 12H); *m/z* (ESI⁺) para (C₁₆H₂₁BrFN₃O₂), 387.8 (M+H)⁺.

Preparación de [1-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)propan-2-il]carbamato de *ter*-butilo (Int-49) de acuerdo con el Esquema 24.

Esquema 24:

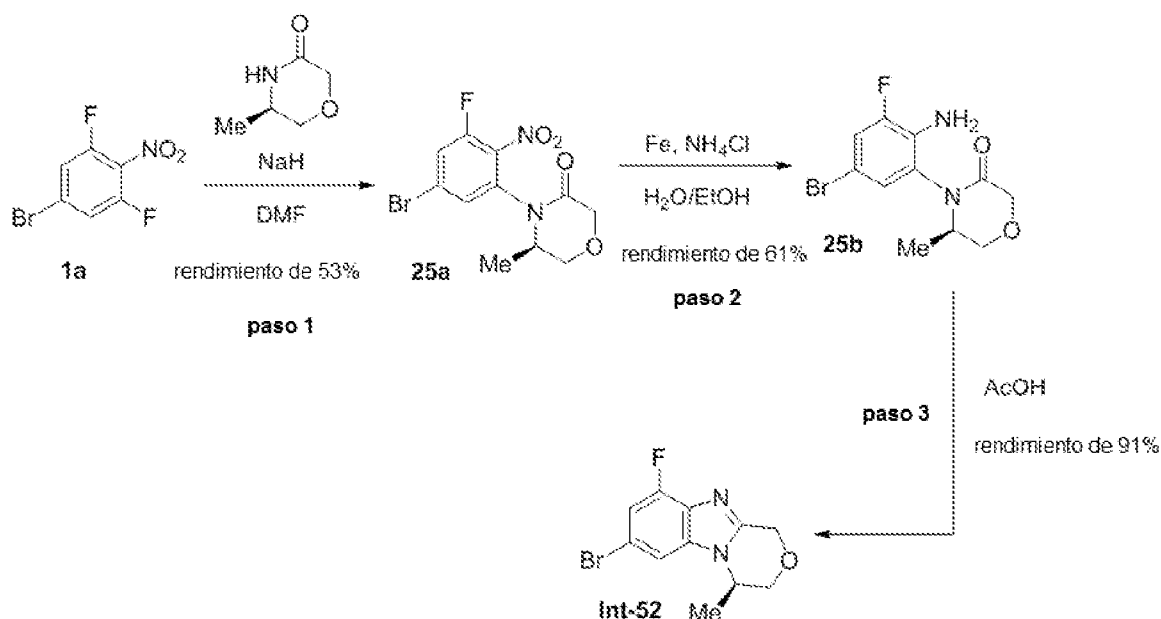


Una solución de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (**Int-22**) (500 mg, 1.94 mmoles) en THF (20.0 mL) bajo una atmósfera de N₂ se enfrió a -65 °C con un baño de hielo seco/acetona. Se agregó por goteo una solución de

LDA (2.0 M en THF, 1.94 mL, 3.89 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h seguido por la adición de ciclopropil metil cetona (327 mg, 3.89 mmoles). Después de 1 h a -65 °C, el análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con conversión en la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, EtOAc/éter de petróleo 1:3) para proporcionar [1-(6-bromo-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il)propan-2-il]carbamato (**Int-51**) (420 mg, rendimiento de 63%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 1.5, 9.7 Hz, 1H), 5.46 - 5.22 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (dd, *J* = 6.1, 6.8 Hz, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 0.77 - 0.67 (m, 1H), 0.64 - 0.53 (m, 2H), 0.52 - 0.44 (m, 1H); *m/z* (ESI⁺) para (C₁₅H₁₈BrFN₂O), 340.7 (M+H)⁺.

Preparación de (4*R*)-7-bromo-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]bencimidazol (Int-50**) de acuerdo con el Esquema 25.**

Esquema 25:



Paso 1: Síntesis de (5*R*)-4-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (**25a**)

A una solución de (5*R*)-5-metilmorfolin-3-ona (500 mg, 4.34 mmoles) en DMF (10.0 mL) se agregó NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 208 mg, 5.21 mmoles). La suspensión de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se agregó 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (**1a**) (1.03 mg, 4.34 mmoles). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. Se agregó H₂O (2 mL) y la suspensión de la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOAc (80 mL) y se lavó con H₂O (60 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, 1:3 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (5*R*)-4-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (**25a**) (760 mg, rendimiento de 53%) como un sólido amarillo claro. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₁H₁₀BrFN₂O₄), 334.3 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de (5*R*)-4-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (**25b**)

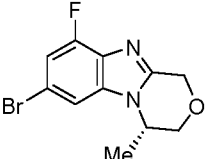
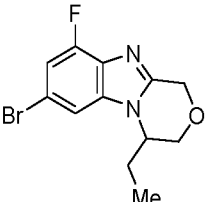
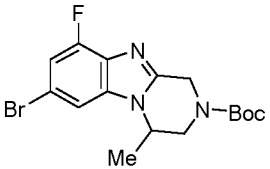
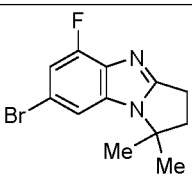
A una solución de (5*R*)-4-(5-bromo-3-fluoro-2-nitrofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (**25a**) (760 mg, 2.28 mmoles) en EtOH (16.0 mL) y H₂O (4.0 mL) se agregó Fe⁰ (637 mg, 11.4 mmoles) y NH₄Cl (610 mg, 11.4 mmoles). La suspensión de la reacción se agitó a 80 °C durante 4 h bajo una atmósfera de N₂. El análisis de LCMS indicó el consumo completo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, 1:3 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (5*R*)-4-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (**25b**) (420 mg, rendimiento de 61%) como una goma marrón claro. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₁H₁₂BrFN₂O₂), 303.1 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de (4*R*)-7-bromo-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]bencimidazol (**Int-52**)

Una solución de (5*R*)-4-(2-amino-5-bromo-3-fluorofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (**25b**) (420 mg, 1.39 mmoles) en AcOH (6.0 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOAc

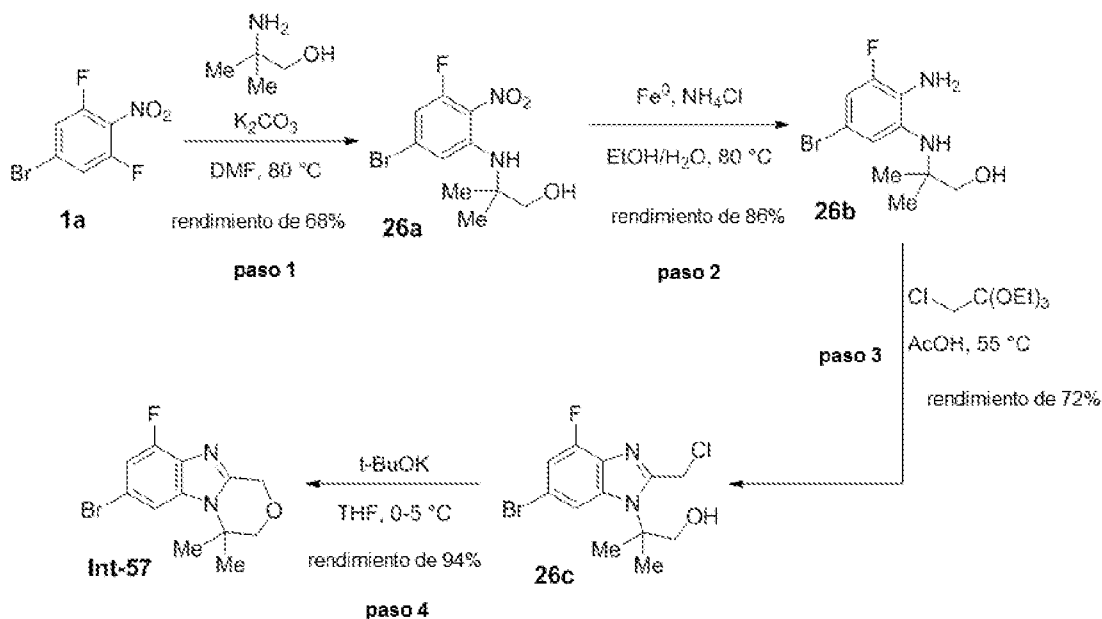
(50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado 30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar (4*R*)-7-bromo-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]bencimidazol (**Int-52**) (360 mg, rendimiento de 91%) como un sólido amarillo claro. *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₀BrFN₂O), 286.6 (M+H)⁺.

- 5 Los intermediarios en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (4*R*)-7-bromo-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]bencimidazol (**Int-52**). Los siguientes intermediarios se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de compuesto	Estructura/nombre IUPAC	Datos analíticos
Int-53	 (4 <i>S</i>)-7-bromo-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,4]oxazino[4,3- <i>a</i>]bencimidazol	<i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₁ H ₁₀ BrFN ₂ O), 286.6 (M+H) ⁺
Int-54	 7-bromo-4-etil-9-fluoro-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -[1,4]oxazino[4,3- <i>a</i>]bencimidazol	<i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₂ H ₁₂ BrFN ₂ O), 300.9 (M+H) ⁺
Int-55	 7-bromo-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidropirazino[1,2- <i>a</i>]bencimidazol-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de <i>ter</i> -butilo	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 1.5, 10.3 Hz, 1H), 5.21 - 4.96 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (br d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H); <i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₆ H ₁₉ BrFN ₃ O ₂), 385.9 (M+H) ⁺
Int-56	 7-bromo-5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]bencimidazol	<i>m/z</i> (ESI+) para (C ₁₂ H ₁₂ BrFN ₂), 284.9 (M+H) ⁺

- 10 Preparación de 7-bromo-9-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]bencimidazol (**Int-57**) de acuerdo con el Esquema 26.

Esquema 26:



Paso 1: Síntesis de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilino)-2-metilpropan-1-ol (**26a**)

A una solución amarilla de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (**1a**) (8.0 g, 33.6 mmoles) en DMF (30 mL) se agregó K_2CO_3 (9.3 g, 67.2 mmoles) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (3.0 g, 33.6 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 80 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 15%) para proporcionar 2-(5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilino)-2-metilpropan-1-ol (**26a**) (7.0 g, rendimiento de 68%) como un sólido amarillo. m/z (ESI⁺) para ($C_{10}H_{12}BrFN_2O_3$), 307.0 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 2-(2-amino-5-bromo-3-fluoroanilino)-2-metilpropan-1-ol (**26b**)

A una solución de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilino)-2-metilpropan-1-ol (**26a**) (7.0 g, 22.8 mmoles) en EtOH (50 mL) se agregó NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y Fe^0 (6.36 mg, 114 mmoles) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. El análisis de TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtró y concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 80 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 30%) para proporcionar 2-(2-amino-5-bromo-3-fluoroanilino)-2-metilpropan-1-ol (**26b**) (5.4 g, rendimiento de 86%) como un aceite negro. m/z (ESI⁺) para ($C_{10}H_{14}BrFN_2O$), 277.0, 279.0 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de 2-[6-bromo-2-(clorometil)-4-fluoro-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol (**26c**)

Una solución amarilla de 2-(2-amino-5-bromo-3-fluoroanilino)-2-metilpropan-1-ol (**26b**) (1.8 g, 6.5 mmoles) y 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (1.5 g, 9.7 mmoles) en AcOH (10.0 mL) se agitó a 55 °C durante 8 min. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se combinó con reacciones paralelas ejecutadas en una escala menor (5x100 mg). Las mezclas de reacción combinadas se basificaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado para ajustar a pH ~7-8 y se extrajeron con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 40 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 30%) para proporcionar 2-[6-bromo-2-(clorometil)-4-fluoro-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol (**26c**) (2.0 g, rendimiento de 72%) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.3, 9.8 Hz, 1H), 5.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.87 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.78 (s, 6H). m/z (ESI⁺) para ($C_{12}H_{13}BrClFN_2O$), 336.9 (M+H)⁺.

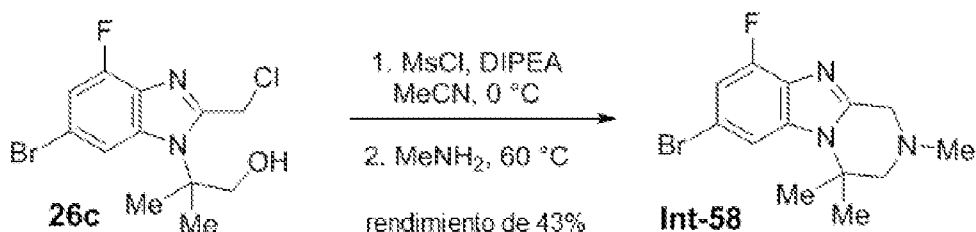
Paso 4: Síntesis de 7-bromo-9-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol (**Int-57**)

A una solución de 2-[6-bromo-2-(clorometil)-4-fluoro-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol (**26c**) en THF (5.0 mL) se agregó *t*-BuOK (251 mg, 2.23 mmoles) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 30%) para proporcionar 7-bromo-9-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol (**Int-57**) (420 mg, rendimiento de 94%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 1.5, 9.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.67 (s, 6H); m/z

(ESI⁺) para (C₁₂H₁₂BrFN₂O), 298.7 (M+H)⁺.

Preparación de 7-bromo-9-fluoro-2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirazin[1,2-a]bencimidazol (Int-58) de acuerdo con el Esquema 27.

Esquema 27:



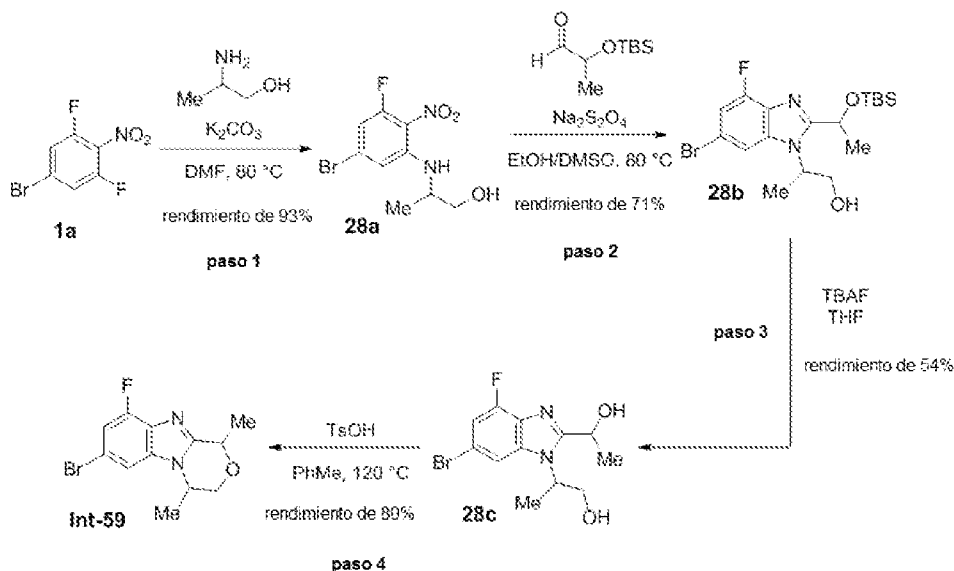
5

A una solución de 2-[6-bromo-2-(clorometil)-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilpropan-1-ol (**26c**) (500 mg, 1.49 mmoles) y DIPEA (578 mg, 4.47 mmoles) en MeCN (5.0 mL) se agregó por goteo MsCl (256 mg, 2.23 mmoles). Después de la adición, se permitió que la solución resultante se calentara temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. A la solución se agregó DIPEA (963 mg, 7.45 mmoles) y clorhidrato de metilamina (201 mg, 2.98 mmoles). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 14 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del mesilato intermedio con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 30%) para proporcionar 7-bromo-9-fluoro-2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol (**Int-58**) (200 mg, rendimiento de 43%) como una goma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.4, 9.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.67 (s, 6H); m/z (ESI⁺) para (C₁₃H₁₅BrFN₃), 314.0 (M+H)⁺.

15

Preparación de 7-bromo-9-fluoro-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol (Int-59) de acuerdo con el Esquema 28.

Esquema 28:



20

Paso 1: Síntesis de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilino)propan-1-ol (**28a**)

A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (**1a**) (4.0 g, 16.8 mmoles) en DMF (40.0 mL) se agregó K₂CO₃ (4.65 g, 33.6 mmoles) y 2-aminopropan-1-ol (1.26 g, 16.9 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. El análisis de TLC (3:1 éter de petróleo/EtOAc) mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2x150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 2-(5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilino)propan-1-ol (**28a**) (4.7 g, rendimiento de 93%) como un aceite amarillo. m/z (ESI⁺) para (C₉H₁₀BrFN₂O₃), 294.6 (M+H)⁺.

25

Paso 2: Síntesis de 2-[6-bromo-2-(1-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il]propan-1-ol (28b)

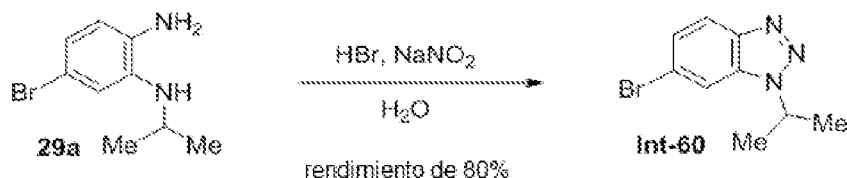
A una solución amarilla de 2-(5-bromo-3-fluoro-2-nitroanilino)propan-1-ol (**28a**) (1.3 g, 3.3 mmoles) y 2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]propanal (1.0 g, 5.3 mmoles) en EtOH (10.0 mL) y DMSO (3.0 mL) se agregó Na₂S₂O₄ (2.9 g, 16.4 mmoles). La suspensión se agitó a 80 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se concentró para remover el EtOH. La solución se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con H₂O (50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 25%) para proporcionar 2-[6-bromo-2-(1-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il]propan-1-ol (**28b**) (1.0 g, rendimiento de 71%) como un sólido blanco. *m/z* (ESI+) para (C₁₈H₂₈BrFN₂O₂Si), 432.8 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de 2-[6-bromo-4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-1*H*-bencimidazol-1-il]propan-1-ol (28c)

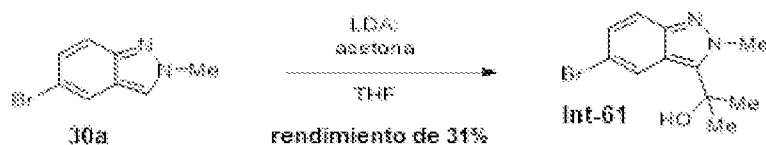
A una solución de 2-[6-bromo-2-(1-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-1-il]propan-1-ol (**28b**) (1.0 g, 2.32 mmoles) en THF (5.0 mL) se agregó TBAF (1.2 g, 4.64 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 1 h, el análisis de TLC (EtOAc al 100%) mostró el consumo del material de partida. La solución de la reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con H₂O (2x50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 80%) para proporcionar 2-[6-bromo-4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-1*H*-bencimidazol-1-il]propan-1-ol (**28c**) (400 mg, rendimiento de 54%) como un sólido blanco. *m/z* (ESI+) para (C₁₂H₁₄BrFN₂O₂), 316.7 (M+H)⁺.

Paso 4: Síntesis de 7-bromo-9-fluoro-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]bencimidazol (Int-59)

Una solución de 2-[6-bromo-4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-1*H*-bencimidazol-1-il]propan-1-ol (**28c**) (400 mg, 1.26 mmoles) y TsOH (434 mg, 2.52 mmoles) en PhMe (5.0 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h. A la solución se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 80-90%) para proporcionar 7-bromo-9-fluoro-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]bencimidazol (**Int-59**) (300 mg, rendimiento de 80%, mezcla diaestereoisomérica) como un aceite amarillo. *m/z* (ESI+) para (C₁₂H₁₂BrFN₂O), 298.7 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-1-(propan-2-il)-1*H*-benzotriazol (Int-60) de acuerdo con el Esquema 29.**Esquema 29:**

A una solución de 4-bromo-*N*-(propan-2-il)benzen-1,2-diamina (**29a**) (3.00 g, 13.1 mmoles) en ácido bromhídrico (2.0 M en H₂O, 30 mL) se agregó una solución de nitrito de sodio (1.36 g, 19.6 mmoles) en H₂O (15 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 2 h. La mezcla de reacción se vertió en Na₂CO₃ acuoso saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2x150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-30%) para proporcionar 6-bromo-1-(propan-2-il)-1*H*-benzotriazol (**Int-60**) (2.50 g, rendimiento de 80%) como un aceite marrón. *m/z* (ESI+) para (C₉H₁₀BrN₃), 239.6 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(5-bromo-2-metil-2*H*-indazol-3-il)propan-2-ol (Int-61) de acuerdo con el Esquema 30.**Esquema 30:**

A una solución agitada de 5-bromo-2-metil-2*H*-indazol (**30a**) (300 mg, 1.42 mmoles) en THF (10.0 mL) se agregó LDA (2.0 M en THF, 2.13 mL, 4.26 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después se enfrió a -78 °C. Se agregó acetona (124 mg, 2.14 mmoles) a la mezcla de reacción a -78 °C. La reacción entonces se

dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se extinguió con NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar 2-(5-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)propan-2-ol (**Int-61**) (120 mg, rendimiento de 31%) como un aceite incoloro. m/z (ESI+) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$) (270.9 (M+H)⁺).

Preparación de 5-bromo-2-metil-3-(propan-2-il)-2H-indazol (**Int-62**) de acuerdo con el Esquema 31.

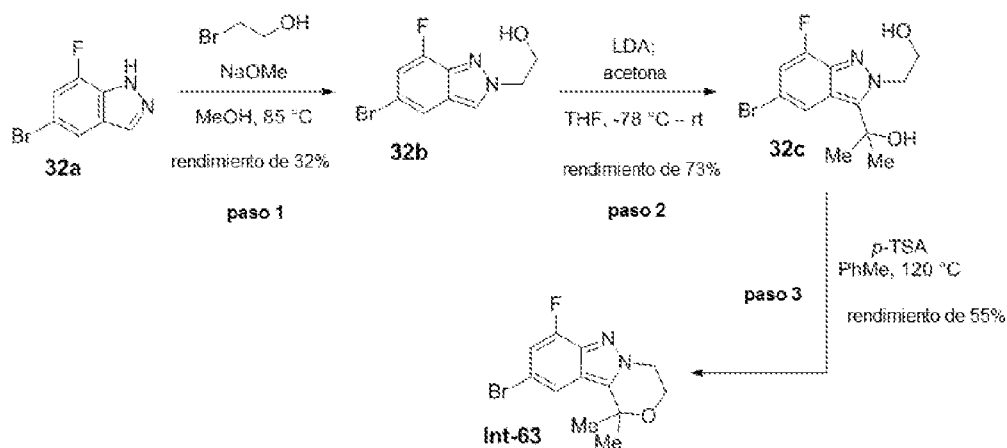
Esquema 31:



A una solución en agitación de 2-(5-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)propan-2-ol (**Int-61**) en DCM (10 mL) se agregó TFA (847 mg, 7.43 mmoles) y Et_3SiH (846 mg, 7.43 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 36 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. La reacción se extinguió con H_2O , se ajustó a pH ~8 con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 4 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar 5-bromo-2-metil-3-(propan-2-il)-2H-indazol (**Int-62**) (140 mg, rendimiento de 74%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.40 (td, J = 7.2, 14.2 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$), 252.8 (M+H)⁺.

Preparación de 9-bromo-7-fluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (**Int-61**) de acuerdo con el Esquema 32.

Esquema 32:



Paso 1: Síntesis de 2-(5-bromo-7-fluoro-2H-indazol-2-il)etan-1-ol (**32b**)

A una solución de 5-bromo-7-fluoro-1H-indazol (**32a**) (2.5 g, 11.6 mmoles) en MeOH (10.0 mL) se agregó NaOMe (1.26 g, 23.3 mmoles) y 2-bromoetan-1-ol (2.0 g, 11.6 mmoles) bajo una atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1) mostró un consumo parcial del material de partida. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 80 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar 2-(5-bromo-7-fluoro-2H-indazol-2-il)etan-1-ol (**32b**) (950 mg, rendimiento de 32%) como un sólido blanco. m/z (ESI+) para ($\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}$), 260.8 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 2-[5-bromo-7-fluoro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-3-il]propan-2-ol (**32c**)

Una solución de 2-(5-bromo-7-fluoro-2H-indazol-2-il)etan-1-ol (**32b**) (550 mg, 2.12 mmoles) en THF (10.0 mL) se purgó

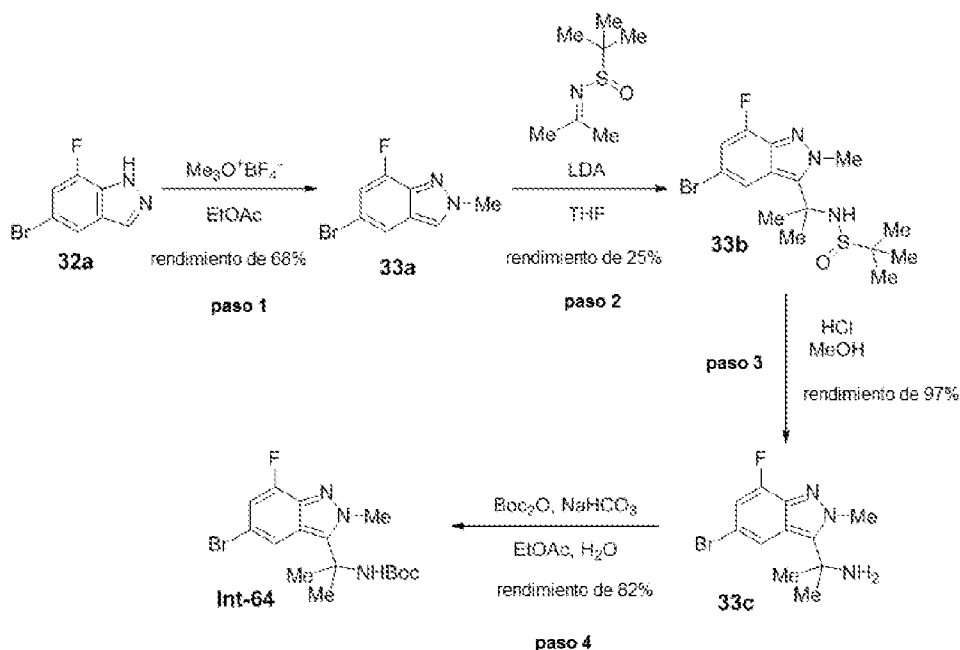
con N₂ y después se agregó una solución de LDA (2.0 M en THF, 2.34 mL, 4.67 mmoles) a -78 °C. La solución se agitó a -10 °C durante 30 min y después se enfrió de nuevo a -78 °C. A la solución se agregó acetona (247 mg, 4.25 mmoles). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El análisis de LCMS mostró el consumo completo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se extinguió con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 50-70%) para proporcionar 2-[5-bromo-7-fluoro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-3-il]propan-2-ol (**32c**) (490 mg, rendimiento de 73%) como un aceite incoloro.

Paso 3: Síntesis de 9-bromo-7-fluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (Int-63)

A una solución de 2-[5-bromo-7-fluoro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-3-il]propan-2-ol (**32c**) (490 mg, 0.61 mmoles) en PhMe (10.0 mL) se agregó *p*-TSA (210 mg, 1.22 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 50%) para proporcionar 9-bromo-7-fluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol (**Int-63**) (100 mg, rendimiento de 55%) como un aceite amarillo. *m/z* (ESI+) para (C₁₂H₁₂BrFN₂O), 298.6 (M+H)⁺.

Preparación de [2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2H-indazol-3-il)propan-2-il]carbamato de *ter*-butilo (Int-64) de acuerdo con el Esquema 33.

Esquema 33:



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-7-fluoro-2-metil-2H-indazol (**33a**)

A una solución de 5-bromo-7-fluoro-1H-indazol (**32a**) (550 mg, 2.12 mmoles) en EtOAc (30.0 mL) se agregó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1.97 g, 13.3 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución de la reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 40 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 20-25%) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-2-metil-2H-indazol (**33a**) (1.6 g, rendimiento de 68%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.3, 11.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₈H₆BrFN₂), 230.9 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de *N*-[2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2H-indazol-3-il)propan-2-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (**33b**)

A una solución de 5-bromo-7-fluoro-2-metil-2H-indazol (**33a**) (1.0 g, 4.4 mmoles) en PhMe (10 mL) se agregó una solución de LDA (2.0 M en THF, 2.6 mL, 5.24 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. 2-metil-*N*-(propan-2-iliden)propan-2-sulfinamida (704 mg, 4.4 mmoles) entonces se agregó a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. El análisis de LCMS

mostró el consumo completo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se extinguió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO_2 , MeOH/EtOAc al 30-40%) para proporcionar *N*-[2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2*H*-indazol-3-il)propan-2-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida (**33b**) (420 mg, rendimiento de 25%) como una goma amarilla. *m/z* (ESI+) para ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrFN}_3\text{OS}$), 392.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 3: Síntesis de 2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2*H*-indazol-3-il)propan-2-amina (**33c**)

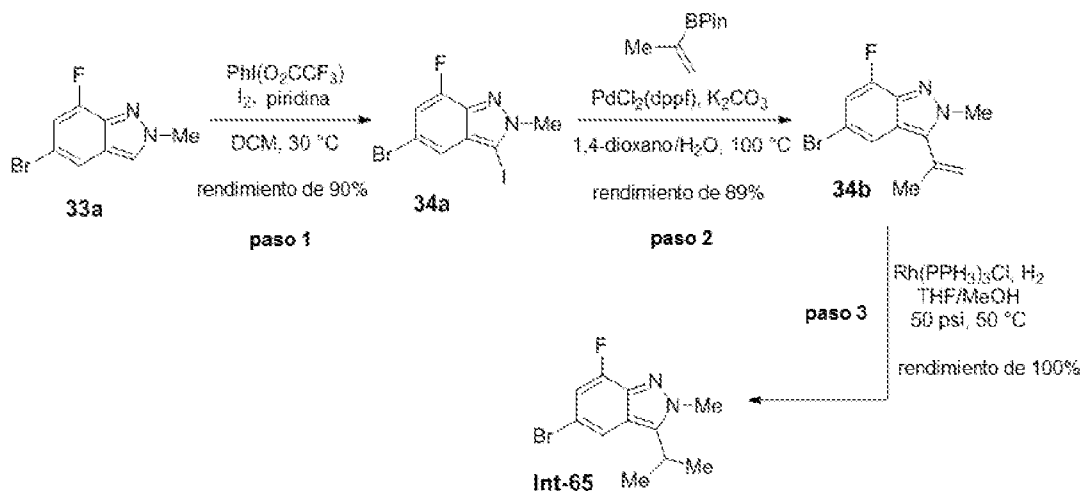
A una solución amarilla de *N*-[2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2*H*-indazol-3-il)propan-2-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida (**33b**) (420 mg, 1.08 mmoles) en MeOH (5.0 mL) se agregó HCl concentrado (1.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se agregó TEA (2 mL). La mezcla se agitó durante 20 min. La solución de la reacción se extrajo con DCM (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2*H*-indazol-3-il)propan-2-amina (**33c**) (300 mg, rendimiento de 97%) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI+) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3$), 268.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 4: Síntesis de [2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2*H*-indazol-3-il)propan-2-il]carbamato de *ter*-butilo (Int-64)

A una solución amarilla de 2-(5-bromo-7-fluoro-2-metil-2*H*-indazol-3-il)propan-2-amina (**33c**) (300 mg, 0.75 mmoles) en THF (3.0 mL) se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (3.0 mL) y Boc_2O (659 mg, 3.0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución de la reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (Int-64) (240 mg, rendimiento de 82%) como un aceite amarillo. *m/z* (ESI+) para ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrFN}_3\text{O}_2$), 387.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación de 5-bromo-7-fluoro-2-metil-3-(propan-2-il)-2*H*-indazol (Int-65) de acuerdo con el Esquema 34.

Esquema 34:



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-7-fluoro-3-iodo-2-metil-2*H*-indazol (**34a**)

A una solución de 5-bromo-7-fluoro-2-metil-2*H*-indazol (**33a**) (500 mg, 2.18 mmoles) en DCM (10.0 mL) se agregó bis(trifluoroacetoxi)iodobenceno (1.13 g, 2.62 mmoles) y piridina (259 mg, 3.27 mmoles). La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 minutos y después se agregó I_2 (556 mg, 2.62 mmoles). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y después se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 40 g de SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 30-40%) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-3-yodo-2-metil-2*H*-indazol (**34a**) (700 mg, rendimiento de 90%) como un sólido amarillo pálido. *m/z* (ESI+) para ($\text{C}_8\text{H}_5\text{BrFIN}_2$), 354.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-7-fluoro-2-metil-3-(prop-1-en-2-il)-2*H*-indazol (**34b**)

Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-3-yodo-2-metil-2*H*-indazol (**34a**) (400 mg, 1.13 mmoles), pinacol éster del ácido isopropenilborónico (189 mg, 1.13 mmoles), K_2CO_3 (467 mg, 3.38 mmoles) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (82.5 mg, 0.113 mmoles) en 1,4-dioxano (6.0 mL) y se agitó H_2O (1.0 mL) bajo atmósfera de N_2 a 100 °C durante 3 h. La suspensión de la reacción se volvió negra. El análisis de LCMS mostró el consumo completo del material de partida con formación de

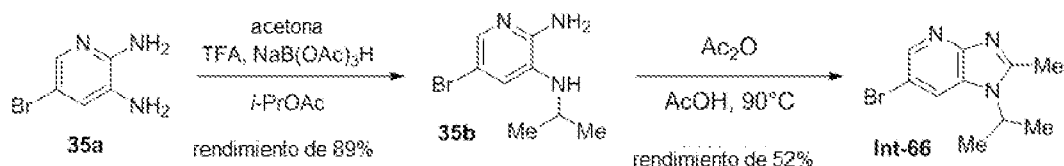
la masa de producto deseado. La suspensión se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 30%) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-2-metil-3-(prop-1-en-2-il)-2*H*-indazol (**34b**) (270 mg, rendimiento de 89%) como un aceite amarillo. *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₀BrFN₂), 268.9 (M+H)⁺.

5 Paso 3: Síntesis de 5-bromo-7-fluoro-2-metil-3-(propan-2-il)-2*H*-indazol (Int-65)

Una solución de 5-bromo-7-fluoro-2-metil-3-(prop-1-en-2-il)-2*H*-indazol (**34b**) (270 mg, 1.0 mmoles) y Rh(PPh₃)₃Cl (92.8 mg, 0.1 mmoles) en MeOH (10.0 mL) y THF (10.0 mL) se roció con H₂ y después se agitó a 50 °C durante 16 h bajo H₂ a una presión de 50 psi. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 1:1 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-7-fluoro-2-metil-3-(propan-2-il)-2*H*-indazol (Int-65) (300 mg, rendimiento >99%) como una goma marrón pálido. *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₀BrFN₂), 270.8 (M+H)⁺.

Preparación de 6-bromo-1-(propan-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Int-66) de acuerdo con el Esquema 35.

Esquema 35:



15 Paso 1: Síntesis de 5-bromo-*N*³-(propan-2-il)piridin-2,3-diamina (35b)

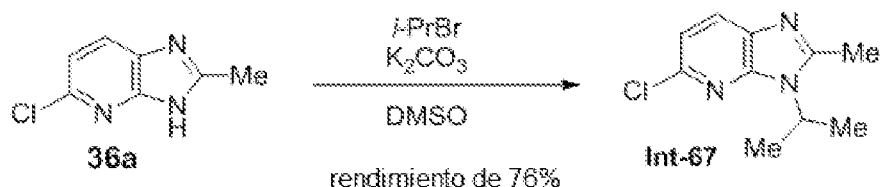
A una solución de 5-bromopiridin-2,3-diamina (**35a**) (2.51 g, 13.4 mmoles) y acetona (1.2 mL, 16 mmoles) en *i*-PrOAc (20 mL) se agregó TFA (2.25 mL, 29.3 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (4.25 g, 20 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó EtOAc (50 mL) hasta extinguir la reacción. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (40 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (40 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-65%) para proporcionar 5-bromo-*N*³-(propan-2-il)piridin-2,3-diamina (**35b**) (2.7 g, rendimiento de 89%) como una goma marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.55 (td, *J* = 6.1, 12.3 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); *m/z* (APCI) para (C₈H₁₂BrN₃), 230.1, 232.2 (M+H)⁺.

25 Paso 2: Síntesis de 6-bromo-1-(propan-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Int-66)

Una mezcla de 5-bromo-*N*³-(propan-2-il)piridin-2,3-diamina (**35b**) (1.5 g, 6.52 mmoles) y Ac₂O (30.8 mL, 32.6 mmoles) en AcOH (12.5 mL) se agitó a 90 °C durante la noche. El solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se recogió en DCM (50 mL) y se ajustó a pH ~8-9 con NaOH acuoso (1.0 N). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (24 g de SiO₂, MeOH/EtOAc al 10%) para proporcionar 6-bromo-1-(propan-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Int-66) (866 mg, rendimiento de 52%) como un sólido marrón claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 - 8.32 (m, 2H), 4.76 (td, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); *m/z* (APCI) para (C₉H₁₀BrN₃), 254.2, 256.1 (M+H)⁺.

Preparación de 5-cloro-2-metil-3-(propan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Int-67) de acuerdo con el Esquema 36.

Esquema 36:

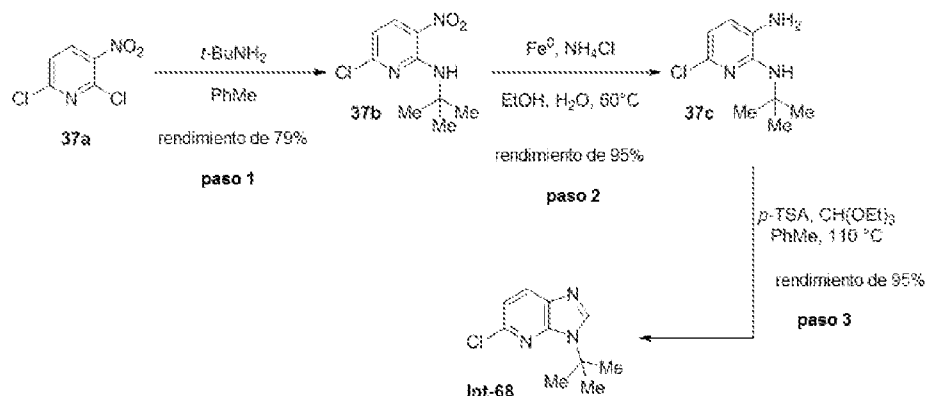


A una suspensión de K₂CO₃ (4.1 g, 29.8 mmoles) en DMSO (6.0 mL) se agregó 5-cloro-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**36a**) (1.0 g, 5.7 mmoles) y 2-bromopropano (2.8 mL, 29.8 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y 1 h adicional a 60 °C. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado (~mezcla de regioisómeros 4:1). La mezcla se dividió entre H₂O (25 mL) y EtOAc (25 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron directamente sobre SiO₂. El

material sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc /heptanos al 80-100%) para proporcionar 5-cloro-2-metil-3-(propan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**Int-67**) (950 mg, rendimiento al 76%) como el primer regioisómero de elución. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.84 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 6H); m/z (APCI) para ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$), 209.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 **Preparación de 6-bromo-1-(propan-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**Int-68**) de acuerdo con el Esquema 37.**

Esquema 37:



Paso 1: Síntesis de *N*-ter-butil-6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (37b**)**

10 A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (**37a**) en PhMe (30 mL) se agregó 2-metilpropan-2-amina (3.8 g, 51.8 mmoles) a 0 °C. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO_2 , éter de petróleo al 100%) para proporcionar *N*-ter-butil-6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (**37b**) (4.7 g, rendimiento de 79%) como un sólido amarillo. m/z (ESI) para ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$), 229.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 **Paso 2: Síntesis de *N*²-ter-butil-6-cloropiridin-2,3-diamina (**37c**)**

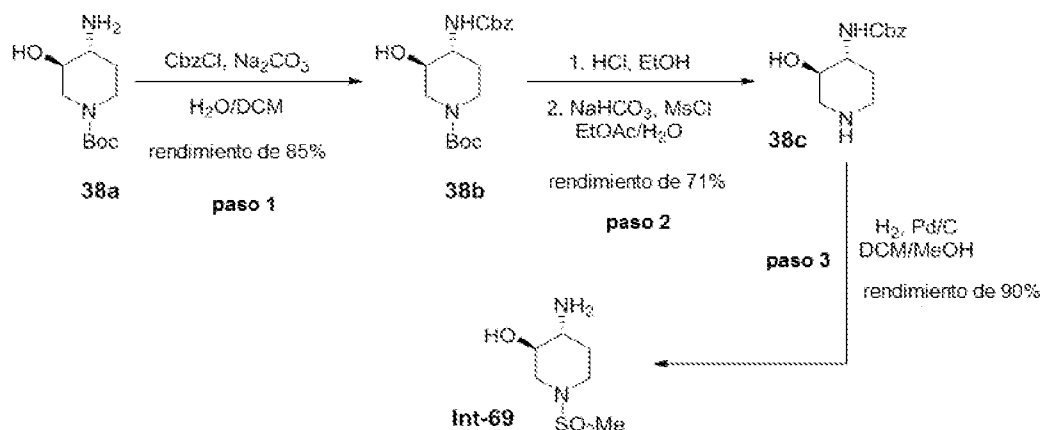
20 A una solución de *N*-ter-butil-6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (**37b**) (4.7 g, 20.5 mmoles) en EtOH (200 mL) se agregó NH_4Cl acuoso saturado (60 mL) y Fe^0 (5.7 g, 102 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se filtró y concentró para eliminar EtOH. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar *N*²-ter-butil-6-cloropiridin-2,3-diamina (**37c**) (3.9 g, rendimiento de 95%) como un aceite negro, el cual se tomó sin purificación adicional. m/z (ESI) para ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_3$), 199.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Paso 3: Síntesis de 3-ter-butil-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Int-68**)**

25 A una mezcla negra de *N*²-ter-butil-6-cloropiridin-2,3-diamina (**37c**) (3.0 g, 15.0 mmoles) y $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (4.5 g, 30.0 mmoles) en PhMe (40.0 mL) se agregó *p*-TSA monohidratado (286 mg, 1.5 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 h a 110 °C. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (60 mL). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 3-ter-butil-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**Int-68**) como un sólido negro, el cual se tomó sin purificación adicional. m/z (ESI) para ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$), 209.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparación de (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Int-69**) de acuerdo con el Esquema 38.**

Esquema 38:



Paso 1: Síntesis de (3R,4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (38b)

A una solución de (3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (38a) (13.0 g, 60.1 mmol) en DCM (100 mL) y Na₂CO₃ saturado (100 mL) se agregó por goteo cloruro de bencilo (24.1 mL, 72.1 mmol, 50 % en PhMe) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 h, después se recolectó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/hexano al 0-60%) para proporcionar (3R,4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (38b) (18.0 g, rendimiento de 85%) como un aceite amarillo claro. *m/z* (ESI+) para (C₁₈H₂₆N₂O₅), 251.3 (M+H-Boc)⁺.

Paso 2: Síntesis de [(3R,4R)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]carbamato de bencilo (38c)

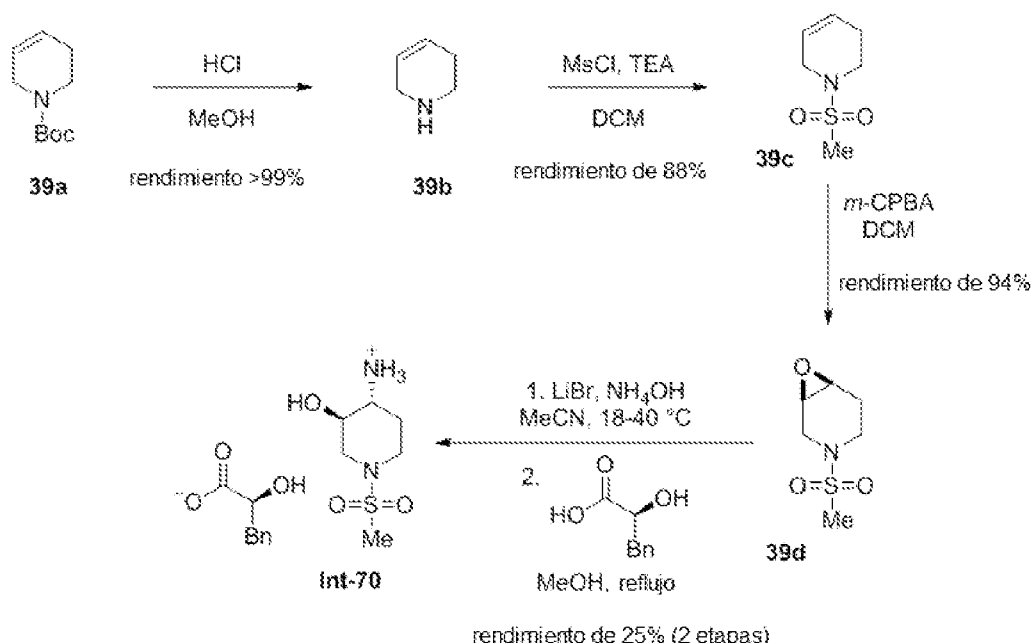
Una solución de (3R,4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (38b) (18.0 g, 51.4 mmol) y HCl en EtOH (1.25 M en EtOH, 123 mL, 154 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL). Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (6.5 mL, 83.9 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se trituró con pentano para proporcionar [(3R,4R)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]carbamato de bencilo (38c) (12.0 g, rendimiento de 71%) como un sólido blanco. *m/z* (ESI+) para (C₁₄H₂₀N₂O₅S), 329.4 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Int-69)

Una solución de [(3R,4R)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]carbamato de bencilo (38c) (12.0 g, 36.5 mmol) en DCM:MeOH (5:4, 180 mL) se agitó en presencia de Pd/C al 15% (0.583 g, 5.48 mmol) bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol (100 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (Int-69) (6.41 g, rendimiento de 90%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.83 (ddd, *J* = 11.6, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.73 (ddt, *J* = 12.3, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 3.46 (td, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 5H), 2.58 (dd, *J* = 11.6, 10.1 Hz, 1H), (ddt, *J* = 13.1, 5.0, 2.7 Hz, 1H) 1.66 – 1.54 (m, 1H); *m/z* (APCI+) para (C₆H₁₄N₂O₃S), 195.0 (M+H)⁺; [α]_D²⁰ -19° (c 0.1, MeOH).

Preparación de la sal del ácido(2S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico de(3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Int-70) de acuerdo con el Esquema 39.

Esquema 39:



Paso 1: Síntesis de clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (39b)

Al 3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *ter*-butilo (**39a**) (150 g, 819 mmoles) se agregó una solución de HCl (4.0 N en MeOH, 500 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (**39b**) (97.9 g, rendimiento >99%), el cual se tomó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 5.96 (tdd, *J* = 1.7, 3.9, 10.5 Hz, 1H), 5.80 - 5.61 (m, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.49 - 2.28 (m, 2H).

Paso 2: Síntesis de 1-(metansulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (39c)

A una suspensión de clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (**39b**) (97.9 g, 818 mmoles) en DCM (1.0 L) se agregó TEA (248 g, 2.5 moles). La mezcla se enfrió a 0-5 °C y después se trató lentamente por goteo con sulfonylcloruro de metano (112 g, 982 mmoles), manteniendo la temperatura de reacción <20 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó 16 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante la adición lenta de H₂O (1 L). Las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron de forma sucesiva con NH₄Cl acuoso saturado (500 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (500 mL), NH₄Cl acuoso saturado (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El sólido amarillo resultante se trituró con DCM/éter de petróleo (1:15, 500 mL). Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron bajo vacío para proporcionar 1-(metansulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (**39c**) (116 g, rendimiento de 88%) como un sólido amarillo claro, el cual se tomó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.86 (dtd, *J* = 1.7, 4.0, 8.1 Hz, 1H), 5.71 (dtd, *J* = 1.2, 3.4, 8.5 Hz, 1H), 3.76 (quintete, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (tt, *J* = 2.9, 5.7 Hz, 2H).

Paso 3: Síntesis de 3-(metansulfonyl)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (39d)

A una solución de 1-(metansulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (**39c**) (116 g, 720 mmoles) en DCM (1.5 L) se agregó por porciones *m*-CPBA (175 g, 863 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El análisis de TLC indicó el consumo del material de partida. La mezcla heterogénea se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se basificó con Na₂CO₃ acuoso saturado (1.0 L) y se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (1.5 L). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1.5 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 3-(metansulfonyl)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (**39d**) (120 g, rendimiento al 94%) como un sólido amarillo claro, el cual se tomó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (ddd, *J* = 1.0, 3.6, 14.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 2.0, 3.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.09 (ddd, *J* = 4.7, 8.4, 12.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 2H).

Paso 4: Síntesis de la sal del ácido (2S)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico de (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (Int-70)

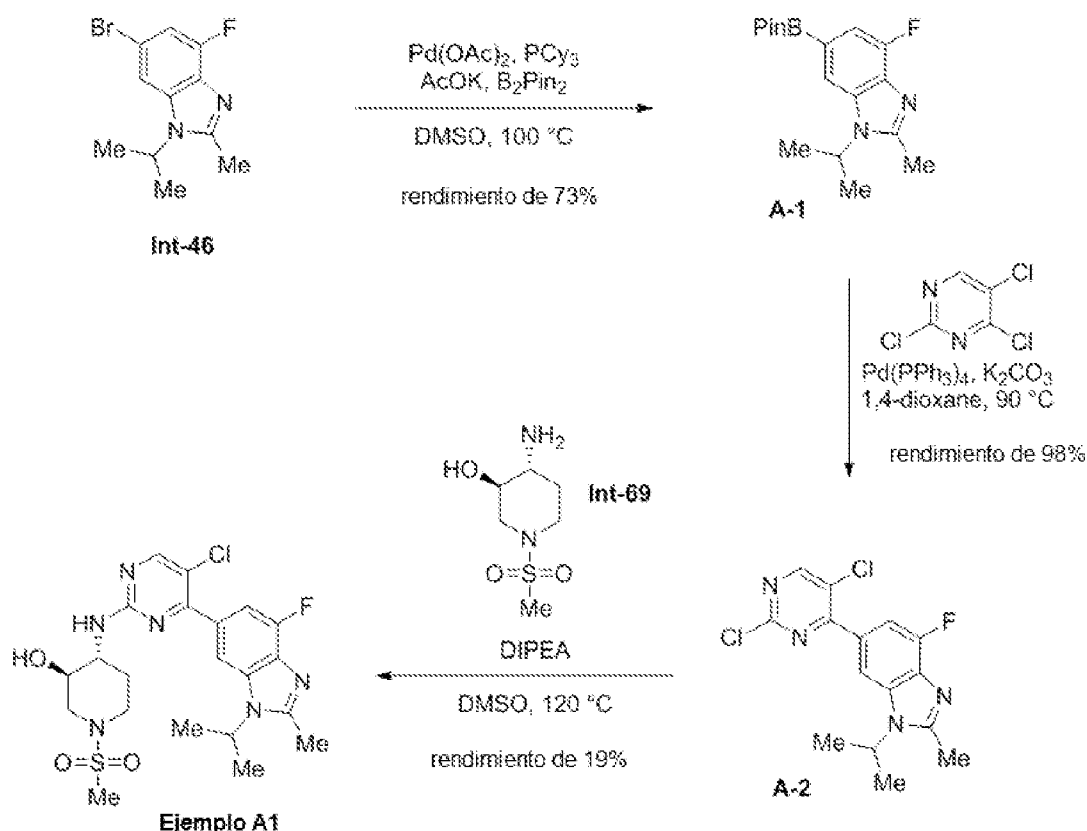
A una solución de 3-(metansulfonyl)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano (**39d**) (10.0 g, 56 mmoles) en MeCN (100 mL) se agregó LiBr (1.96 g, 22.6 mmoles) y NH₄OH (14.1 g, 113 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El análisis de TLC (éter de petróleo/EtOAc 1:1) indicó el material de partida restante. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 36 h. El análisis de TLC (éter de petróleo/EtOAc

1:1) indicó el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar *rac*-(3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (11 g, sin purificar). La mezcla sin purificar que contenía *rac*-(3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (11 g) se recogió en MeOH (120 mL) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución se volvió transparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido (2*S*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico (9.41 g, 56.6 mmoles) en MeOH (30 mL). La solución se volvió nubosa seguida por una precipitación extensiva. La mezcla se agitó a reflujo durante 10 min y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se recolectó mediante filtración. Los sólidos se recogieron en MeOH (30 mL) y se agitaron a reflujo durante 10 min. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar la sal del ácido (2*S*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico de (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Int-70**) (5.0 g, rendimiento de 25%) como un sólido blanco. El exceso enantiomérico (97% ee) se determinó para el derivado protegido de N-cBz correspondiente mediante SFC quiral con una columna Chiralpak AS-3 (de 4.6x150 mm, 3 µm de tamaño de partícula, 35 °C), que se eluyó con EtOH/CO₂ al 5-40% (+dietilamina al 0.05%) con una tasa de flujo de 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35 - 7.13 (m, 5H), 4.14 (dd, *J* = 3.5, 8.2 Hz, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 2.1, 5.0, 11.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.60 (dt, *J* = 5.1, 10.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 3.4, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 4.5, 9.8, 12.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 5H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 1H).

Preparación de Ejemplos

Ejemplo 1 (Esquema A-1): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol

Esquema A-1:



Paso 1: Síntesis de 4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol (A-1)

Una suspensión de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-46**) (90 g, 331.95 mmoles), bis(pinacolato)diboro (126 g, 498 mmoles), AcOK (80 g, 815.15 mmoles), triciclohexilfosfina (14 g, 49.8 mmoles) y Pd(OAc)₂ (7.45 g, 33.2 mmoles) en DMSO (1.0 L) se roció con N₂ y después se agitó a 100 °C durante 16 h. El análisis de TLC (éter de petróleo/EtOAc 1:1) mostró el consumo completo del material de partida. La suspensión negra se vertió en H₂O (3.0 L) y se extrajo con EtOAc (2x3 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage, 1.0 kg, EtOAc/éter de petróleo al 0-40%) para proporcionar 4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**A-1**) (77 g, rendimiento de 73%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.36 (s, 12H); *m/z* (ESI⁺) para (C₁₇H₂₄BFN₂O₂), 319.2 (M+H)⁺.

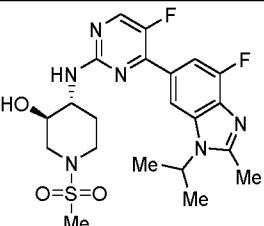
Paso 2: Síntesis de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**A-2**)

Una mezcla de 4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**A-1**) (300 mg, 0.943 mmoles), 2,4,5-tricloropirimidina (259 mg, 0.16 mL, 1.41 mmoles) y K₂CO₃ (260 mg, 1.89 mmoles) en 1,4-dioxano (9 mL) y H₂O (3 mL) se roció con N₂ durante 5 min. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (54.5 mg, 0.047 mmoles) y la mezcla se roció con N₂ durante 10 min adicionales. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h antes de que se enfríe a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. A esta mezcla sin purificar se agregó una segunda mezcla sin purificar a partir de una reacción ejecutada de un modo análogo en una escala de 100 mg. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc al 100%) para proporcionar 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**A-2**) (420 mg, rendimiento de 98%). *m/z* (ESI⁺) para (C₁₅H₁₃N₄FCl₂), 338.9 (M+H)⁺.

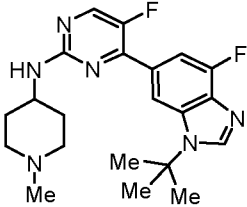
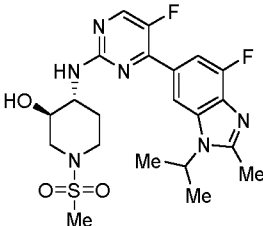
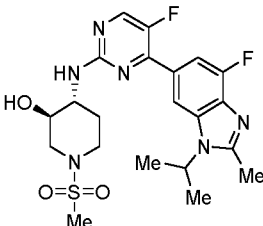
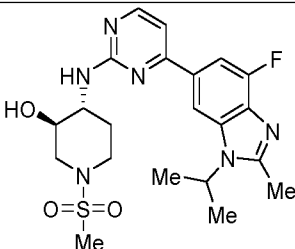
Paso 3: Síntesis de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ejemplo A1)

A una suspensión amarilla de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**A-2**) (210 mg, 0.619 mmoles) en DMSO (5 mL) se agregó DIPEA (240 mg, 0.331 mL, 1.86 mmoles) y (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) (241 mg, 1.24 mmoles). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h y después se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante HPLC preparativa con una columna C18 Agela Durashell (de 150x25 mm, 5 µm de tamaño de partícula; temperatura de la columna de 25 °C), que se eluyó con MeCN/H₂O al 34-54% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo A1**) (54.7 mg, rendimiento de 19%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.02 - 7.79 (m, 1H), 7.54 - 7.27 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (br d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 2.94 - 2.79 (m, 4H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 7H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₁H₂₆ClFN₆O₃S), 497.3 (M+H)⁺.

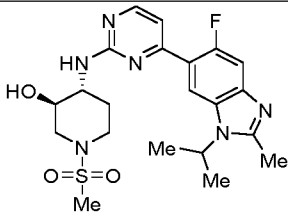
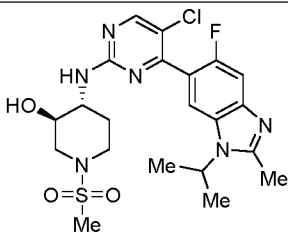
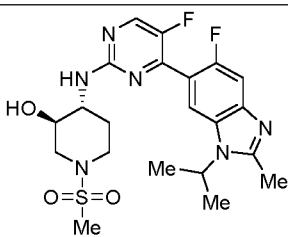
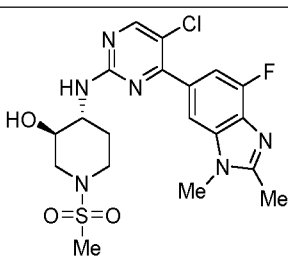
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo A1**). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar. Si es necesario, la separación de los enantiómeros se llevó a cabo bajo los procedimientos estándar conocidos en la técnica, tal como SFC o HPLC quiral, para producir enantiómeros simples.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A2	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	481.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 4.03 Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.71 - 7.50 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 1H), 3.87 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 6H), 1.57 - 1.50 (m, 1H)

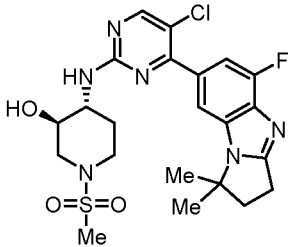
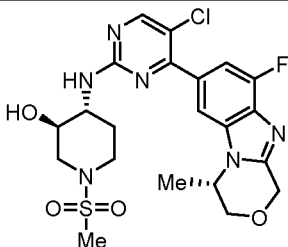
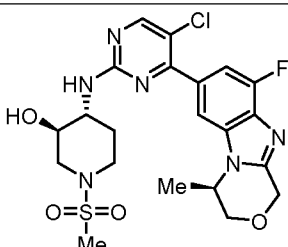
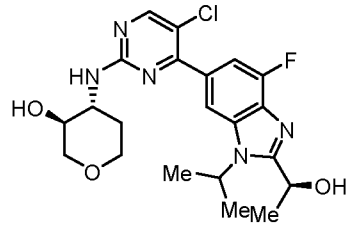
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A3		401.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (br s, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.29 – 3.13 (m,
A2	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	481.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 4.03 Hz, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 1H), 7.71 – 7.50 (m, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 4.90 – 4.74 (m, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 – 2.83 (m, 1H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 6H), 1.57 – 1.50 (m, 1H)
A3	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	401.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (br s, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 11H)
A4	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	463.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.27 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.75 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.73 – 3.44 (m, 3H), 3.05 – 2.87 (m, 4H), 2.69 – 2.65 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.19 – 2.00 (m, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 7H)

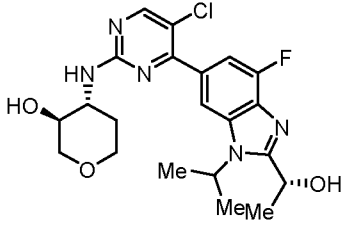
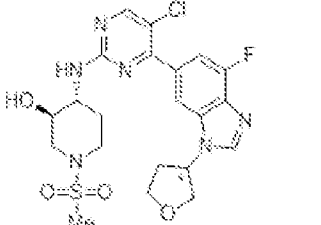
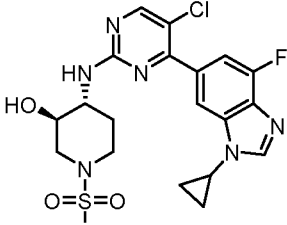
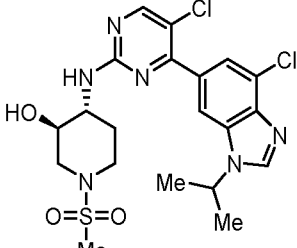
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A5	 (3R,4R)-4-({4-[5-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	463.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 - 8.09 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 7H)
A6	 (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[5-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	497.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.79 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.88 (br s, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 7H)
A7	 (3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[5-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	481.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 7H)
A8	 (3R,4R)-4-([5-cloro-4-(4-fluoro-1,2-dimetil-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	469.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.60 - 7.31 (m, 2H), 5.22 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.04 (br s, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 1H)

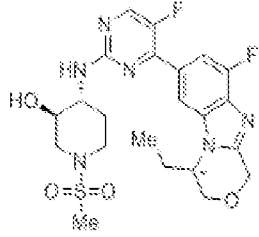
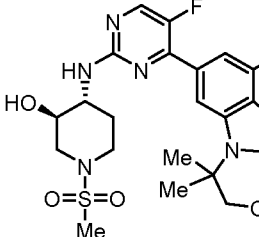
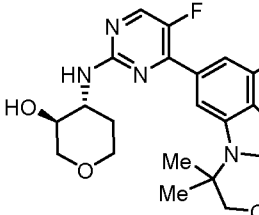
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A9 (Ref.)	 (3R,4R)-4-[[5-cloro-4-(5-fluoro-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]bencimidazol-7-il)pirimidin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	509.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.59 - 7.32 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.59 (br d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 3.48 (br d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.52 (br d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H)
A10 (Ref.)	 (3R,4R)-4-[[5-cloro-4-[(4S)-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-7-il]pirimidin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	511.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 2H), 5.22 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.70 (br d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.82 (br d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 4H)
A11 (Ref.)	 (3R,4R)-4-[[5-cloro-4-[(4R)-9-fluoro-4-metil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-7-il]pirimidin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	511.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 4.19 (ddd, <i>J</i> = 3.5, 6.3, 10.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
A12	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	450.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (br d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.23 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.88 (m, 3H), 3.63 (dt, <i>J</i> = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, <i>J</i> = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, <i>J</i> = 9.8, 11.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 10H)

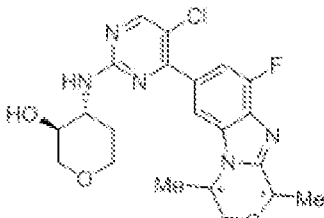
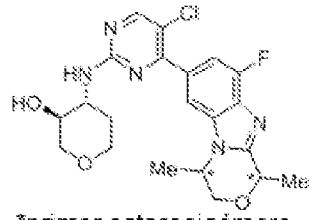
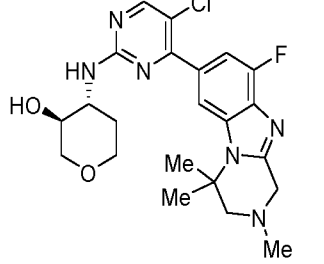
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A13	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1R)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	450.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.09 - 7.83 (m, 1H), 7.59 - 7.32 (m, 2H), 5.79 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.96 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.51 (br s, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 10H). una señal oscurecida por el agua residual
A14	 * primer estereoisómero de elución (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-1-(oxolan-3-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	511.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (s, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.64 - 7.36 (m, 2H), 5.36 (br s, 1H), 5.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.66 (br t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 1H)
A15	 (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{1-ciclopropil-4-fluoro-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	481.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (4500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 1.0, 11.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.85 (ddd, J = 1.8, 4.7, 11.7 Hz, 1H), 3.76 (dt, J = 4.9, 9.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.96 (dt, J = 2.7, 11.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 9.5, 11.6 Hz, 1H), 2.25 (br dd, J = 3.7, 13.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.09 (m, 2H)
A16	 (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{4-cloro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	521.1 [M+Na] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.83 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 3.81 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.96 - 2.77 (m, 4H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.64 - 1.46 (m, J = 6.7 Hz, 7H)

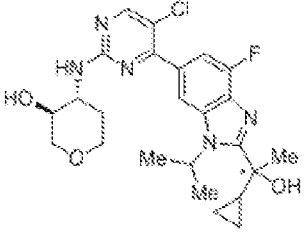
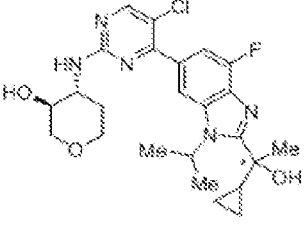
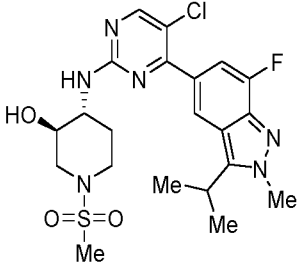
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A17 (Ref.)	 * primer estereoisómero de elución (3R,4R)-4-[[4-(4-etil-9-fluoro-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	509.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 3.5, 12.3 Hz, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 4H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 1H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); [α] _D ²⁰ = -66 (c=0.1, MeOH)
A18 (Ref.)	 (3R,4R)-4-[[5-fluoro-4-(9-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-7-il)pirimidin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	509.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (br d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 7.26 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.11 (br s, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.56 - 1.46 (m, 1H)
A19 (Ref.)	 1,5-anhidro-2,3-didesoxi-3-[[5-fluoro-4-(9-fluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-7-il)pirimidin-2-il]amino]-D-treo-pentitol	432.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.06 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 6H), 1.56 - 1.44 (m, 1H)

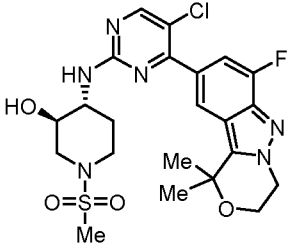
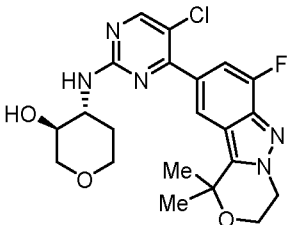
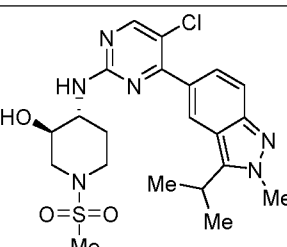
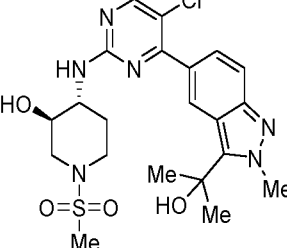
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A20 (Ref.)	 * segundo estereoisómero de elución 1,5-anhidro-3-[[5-cloro-4-(9-fluoro-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-7-il)pirimidin-2-il]amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	447.8 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.2, 11.2 Hz, 1H), 5.29 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 5.0, 11.4 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J = 4.3, 11.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 5.0, 9.4 Hz, 1H), 3.46 (dt, J = 2.1, 11.8 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
A21 (Ref.)	 * primer estereoisómero de elución 1,5-anhidro-3-[[5-cloro-4-(9-fluoro-1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-7-il)pirimidin-2-il]amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	447.8 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 1.1, 11.2 Hz, 1H), 5.28 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.06 - 4.72 (m, 2H), 4.48 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 5.0, 11.4 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J = 4.3, 11.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.18 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
A22 (Ref.)	 1,5-anhidro-3-[[5-cloro-4-(9-fluoro-2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol-7-il)pirimidin-2-il]amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	461.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 1H), 7.47 (br s, 2H), 4.94 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 5H), 3.50 (br s, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.03 (br t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.56 - 1.48 (m, 1H)

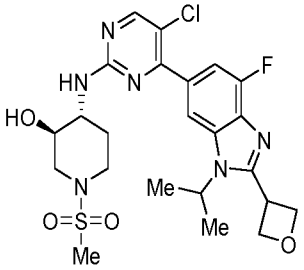
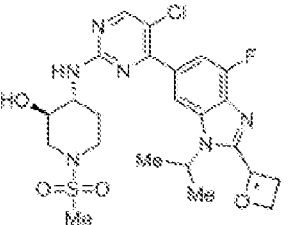
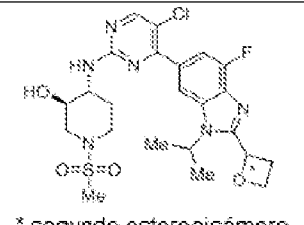
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A23 (Ref.)	 * primer estereoisómero de elución 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	490.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.12 - 7.87 (m, 1H), 7.63 - 7.26 (m, 2H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.98 (br d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.03 (br t, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 9H), 1.51 (br d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 0.74 - 0.61 (m, 1H), 0.55 - 0.34 (m, 3H); [α] _D ²² = -6 (<i>c</i> =0.1, MeOH)
A24 (Ref.)	 * segundo estereoisómero de elución 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(1-ciclopropil-1-hidroxietil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	490.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.13 - 7.81 (m, 1H), 7.62 - 7.15 (m, 2H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.97 (br d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.03 (br t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 9H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 0.74 - 0.63 (m, 1H), 0.59 - 0.30 (m, 3H); [α] _D ²² = -22 (<i>c</i> =0.1, MeOH)
A25 (Ref.)	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[7-fluoro-2-metil-3-(propan-2-il)-2H-indazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	496.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.66 (br t, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.60 - 1.40 (m, 1H), 1.46 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)

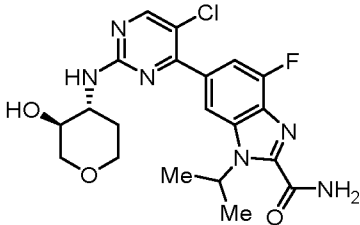
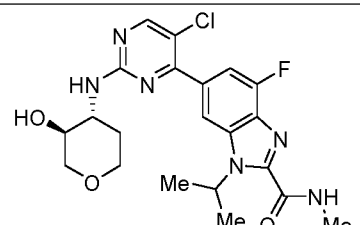
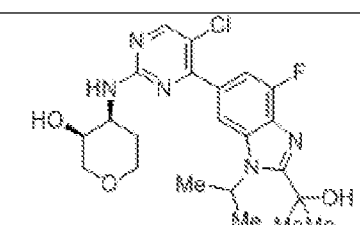
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A26 (Ref.)	 (3R,4R)-4-([5-cloro-4-(7-fluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-9-il)pirimidin-2-il]amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	525.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.68 - 7.24 (m, 2H), 5.22 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.22 (br t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.93 - 3.72 (m, 1H), 3.60 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.49 (br d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.07 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.53 (br d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H)
A27 (Ref.)	 1,5-anhidro-3-([5-cloro-4-(7-fluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-b]indazol-9-il)pirimidin-2-il]amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	448.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 2H), 4.94 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.21 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 3H), 3.49 (br d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.03 (t, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.57 - 1.40 (m, 1H); un protón oscurecido por el pico de solvente
A28 (Ref.)	 (3R,4R)-4-([5-cloro-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-2H-indazol-5-il]pirimidin-2-il]amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	479.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
A29 (Ref.)	 (3R,4R)-4-([5-cloro-4-[3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-2H-indazol-5-il]pirimidin-2-il]amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	495.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.37 - 8.24 (m, 1H), 7.60 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.38 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.58 - 1.46 (m, 1H)

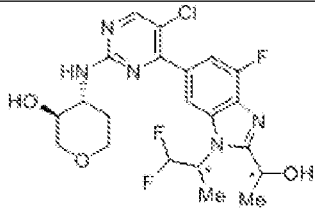
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A30 (Ref.)	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(oxetan-3-il)-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	539.2 [M+H] ⁺ (APCI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , VT 80°C) δ 8.39 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 0.9, 11.9 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 5H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.20 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.12 (dd, <i>J</i> = 3.4, 13.4 Hz, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
A31 (Ref.)	 * primer estereoisómero de elución (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(oxetan-2-il)-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	538.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 7.1, 7.9 Hz, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 7H)
A32 (Ref.)	 * segundo estereoisómero de elución (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(oxetan-2-il)-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	539.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 7.0, 7.9 Hz, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, <i>J</i> = 1.0, 6.9 Hz, 7H)

(continuación)

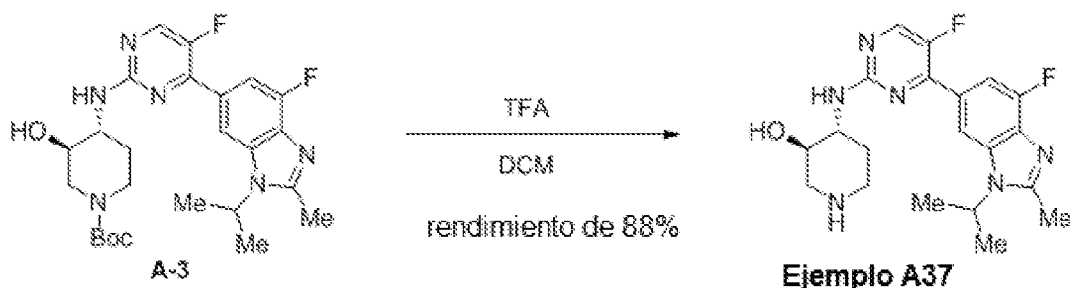
Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A33 (Ref.)	 1,5-anhidro-3-({4-[2-carbamoyl-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	449.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 - 8.38 (m, 2H), 8.18 - 7.99 (m, 2H), 7.65 - 7.42 (m, 2H), 6.04 - 5.80 (m, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.53 - 1.37 (m, 1H)
A34 (Ref.)	 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(metilcarbamoyl)-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	463.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.04 - 5.83 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 3H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.67 - 1.57 (m, 1H)
A35	 * primer estereoisómero de elución 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-eritro-pentitol	464.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.05 - 7.87 (m, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 1H), 7.06 - 6.90 (m, 1H), 5.98 - 5.66 (m, 2H), 5.06 - 4.75 (m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.63 - 1.55 (m, 7H); [α] _D ²⁰ = -41.9 (c=0.14, MeOH)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A36	 * segundo estereoisomero de elución 1,5-anhidro-3-((5-cloro-4-[1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-2,3-didesoxi-D-<i>treo</i>-pentitol	485.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (700MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.13 - 7.73 (m, 1H), 7.60 - 7.27 (m, 2H), 6.63 - 6.40 (m, 1H), 6.00 - 5.82 (m, 1H), 5.55 - 5.41 (m, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 5.01 - 4.85 (m, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.55 - 1.42 (m, 1H); [α] _D ²² = -37.3 (<i>c</i> =0.1, MeOH)

Ejemplo A37 (Esquema A-2): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-((5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-ol

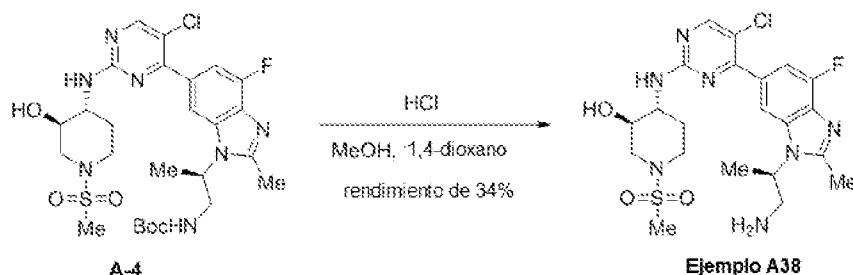
5 **Esquema A-2:**



Una solución de (3*R*,4*R*)-4-((5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**A-3**) (preparado como en el **Ejemplo A1**, 1.25 g, 2.49 mmoles) en DCM (10 mL) se trató con TFA (10 mL) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo sin purificar se recogió en DCM (10 mL). El pH se ajustó a ~7-8 con NH₄OH. El producto se extrajo con agua (20 mL). La fase acuosa se lavó con DCM (3x15 mL). Un sólido blanco se formó en la capa acuosa, el cual se recolectó mediante filtración para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-((5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)piperidin-3-ol (**Ejemplo A37**) (880 mg, rendimiento de 88%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 5.69 - 5.62 (m, 1H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₀H₂₄F₂N₆O), 403.1 (M+H)⁺.

Ejemplo A38 (Esquema A-3): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-[(4-{1-[(2*R*)-1-aminopropan-2-il]-4-fluoro-2-metil-1*H*-benzimidazol-6-il}-5-cloropirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

20 **Esquema A-3:**

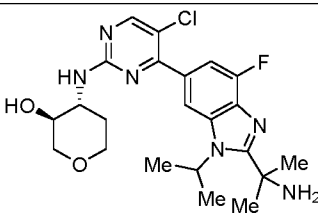
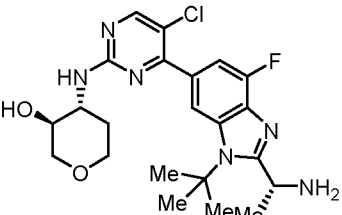
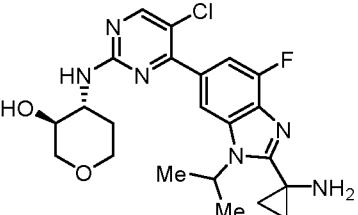
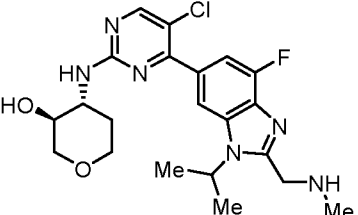


A una solución de {(2*R*)-2-[6-(5-cloro-2-[(3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-(metansulfonyl)piperidin-4-il]amino}pirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-1-il]propil}carbamato de *ter*-butilo (**A-4**) (Preparado como en el **Ejemplo A1**, 130 mg, 0.212 mmoles) en MeOH (2.5 mL) se agregó por goteo una solución de HCl (4.0 M en 1,4-dioxano, 2.5 mL) a 0 °C. después de la adición, la solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna DuraShell (de 150x25 mm, 5 μm de tamaño de partícula) que se eluyó con MeCN/H₂O al 7-37% (+HCl al 0.05%) con una tasa de flujo de 30 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-[(4-{1-[(2*R*)-1-aminopropan-2-il]-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il}-5-cloropirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A38**) (39.5 mg, rendimiento de 34%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 5.06 - 4.79 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 1H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₁H₂₇ClFN₇O₃S), 512.2 (M+H)⁺.

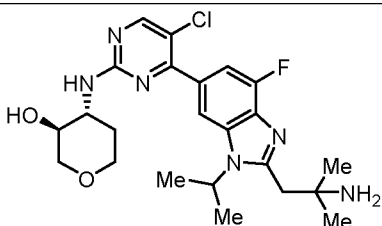
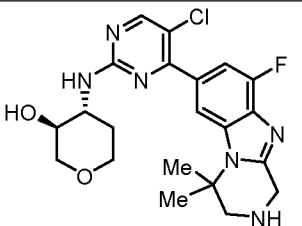
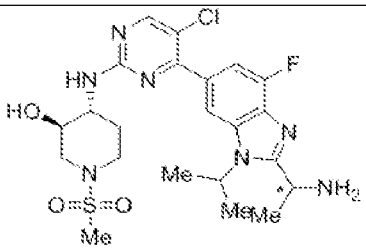
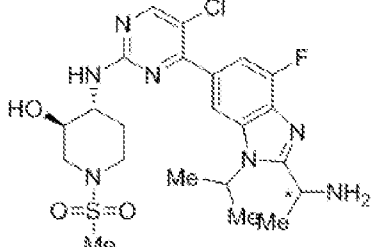
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A37**) (Esquema A-2) y (3*R*,4*R*)-4-[(4-{1-[(2*R*)-1-aminopropan-2-il]-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il}-5-cloropirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A38**) (Esquema A-3). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar. Si es necesario, la separación de los enantiómeros se llevó a cabo bajo procedimientos estándar conocidos en la técnica, tales como SFC o HPLC quiral, para producir enantiómeros simples.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A39	(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[(4-{1-[(2<i>S</i>)-1-aminopropan-2-il]-4-fluoro-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}-5-cloropirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol	534.2 [M+Na] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 - 8.27 (m, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 1H), 5.08 - 4.85 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 4H), 2.75 - 2.61 (m, 4H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.71 - 1.50 (m, 4H)
A40	(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[(4-{1-(2-aminopropil)-4-fluoro-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}-5-cloropirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol	512.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.01 - 7.82 (m, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)

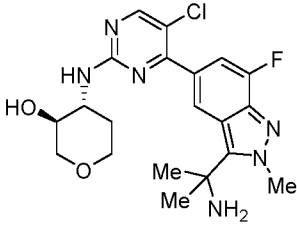
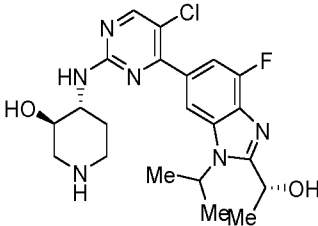
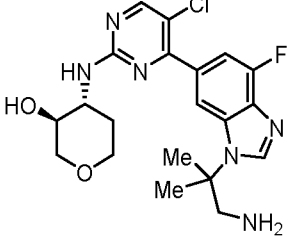
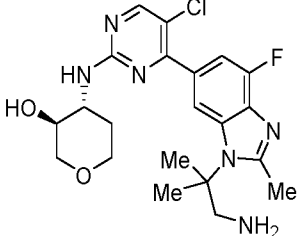
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A41	 3-({4-[2-(2-aminopropan-2-yl)-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]-5-cloropirimidin-2-yl}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	463.4 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.05 - 7.81 (m, 1H), 7.57 - 7.22 (m, 2H), 6.24 - 6.06 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 12H), 1.53 - 1.40 (m, 1H)
A42	 3-[(4-[2-[(1<i>R</i>)-1-aminoetil]-1-ter-butil-4-fluoro-1H-benzimidazol-6-yl]-5-cloropirimidin-2-yl)amino]-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	463.4 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.94 (s, 9H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
A43 (Ref.)	 3-({4-[2-(1-aminociclopropil)-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]-5-cloropirimidin-2-yl}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	461.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.03 - 7.82 (m, 1H), 7.57 - 7.22 (m, 2H), 5.50 - 5.24 (m, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 3H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.56 - 1.41 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 2H)
A44	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(metilamino)metil]-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl}pirimidin-2-yl)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	448.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.05 - 7.75 (m, 1H), 7.55 - 7.26 (m, 2H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04 - 1.84 (m, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.53 - 1.40 (m, 1H)

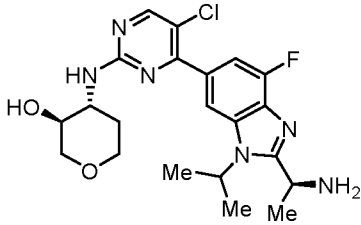
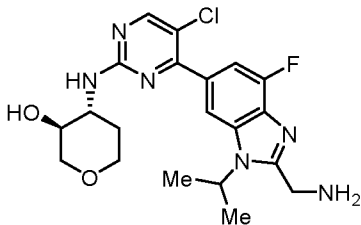
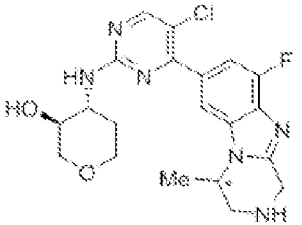
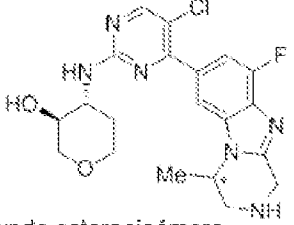
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A45	 3-({4-[2-(2-amino-2-metilpropil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	477.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 7H), 1.57 (s, 6H)
A46 (Ref.)	 1,5-anhidro-3-[[5-cloro-4-(9-fluoro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol-7-il)pirimidin-2-il]amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	447.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.39 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.95 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (br dd, <i>J</i> = 5.3, 10.8 Hz, 3H), 3.49 (br s, 1H), 3.30 (br t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.49 (br d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)
A47	 * estereoisómero simple (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[2-(1-aminoetil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	526.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.15 (td, <i>J</i> = 6.9, 14.0 Hz, 1H), 4.35 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.61 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.50 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 2.66 (br t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 10H); [α] _D ²⁰ = -13.3 (c=0.1, MeOH)
A48	 * estereoisómero simple (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[2-(1-aminoetil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	526.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.05 - 7.87 (m, 1H), 7.59 - 7.30 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.15 (quino, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.81 (br d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.61 (br d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 3.49 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.16 (br s, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 10H); [α] _D ²⁰ = -18.1 (c=0.1, MeOH)

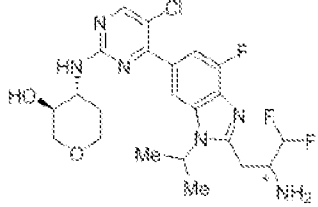
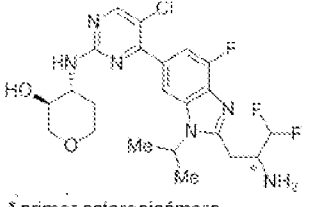
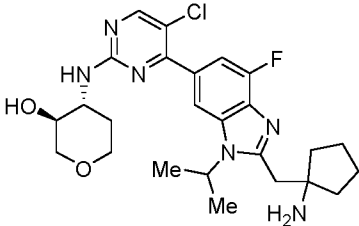
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A49	 3-({4-[3-(2-aminopropan-2-yl)-7-fluoro-2-metil-2H-indazol-5-yl]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	435.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 - 8.26 (m, 2H), 7.61 - 7.28 (m, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 1H), 4.49 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.57 - 1.41 (m, 1H)
A50	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1<i>R</i>)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}pirimidin-2-il)amino]piperidin-3-ol	448.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80 °C) δ 8.87 (br. s, 1H), 8.64 (br. s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 5.24 (hept, <i>J</i> = 7.6, 7.1 Hz, 1H), 5.13 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.23 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 3.05-2.80 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 9H); dos protones oscurecidos por el pico de solvente
A51	 3-({4-[1-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-fluoro-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	435.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 1H), 3.88 - 3.69 (m, 3H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.21 (m, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.54 - 1.40 (m, 1H)
A52	 3-({4-[1-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-fluoro-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	448.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.50 - 8.33 (m, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 2.97 (m, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 7H), 1.77 - 1.55 (m, 1H)

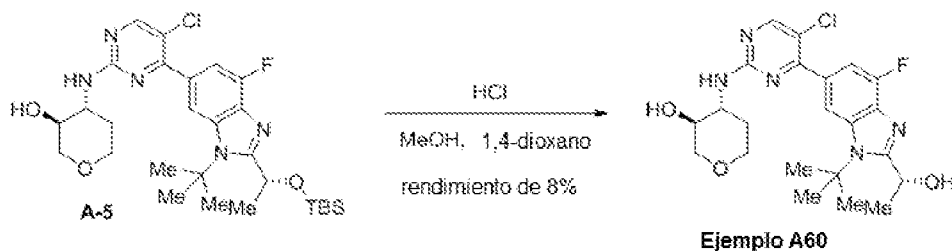
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A53	 3-[(4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	448.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 1H), 7.54 - 7.25 (m, 2H), 5.15 - 5.00 (m, 1H), 4.97 - 4.85 (m, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.55 - 1.45 (m, 4H)
A54	 3-[(4-{2-(aminometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	435.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.48 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.73 - 1.49 (m, 7H)
A55 (Ref.)	 * primer estereoisómero de elución 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-(9-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]benzimidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	433.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 2H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 3H), 3.51 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 2H), 1.95 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 4H); [α] _D ²⁰ = 27.7 (c=0.13, MeOH)
A56 (Ref.)	 * segundo estereoisómero de elución 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-(9-fluoro-4-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]benzimidazol-7-il)pirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	433.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 - 8.34 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.62 - 7.32 (m, 2H), 4.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 2H), 3.82 (br dd, J = 4.9, 10.7 Hz, 3H), 3.50 (br s, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.58 - 1.41 (m, 4H); [α] _D ²⁰ = 48.2 (c=0.13, MeOH)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A57	 * segundo estereoisómero de elución 3-((4-[2-(2-amino-3,3-difluoropropil)-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]-5-cloropirimidin-2-yl)amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	499.4 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 - 7.80 (m, 1H), 7.57 - 7.28 (m, 2H), 6.26 - 5.80 (m, 1H), 5.01 - 4.78 (m, 2H), 3.91 - 3.73 (m, 3H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 6H), 1.53 - 1.44 (m, 1H)
A58	 * primer estereoisómero de elución 3-((4-[2-(2-amino-3,3-difluoropropil)-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]-5-cloropirimidin-2-yl)amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	499.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.56 - 7.17 (m, 2H), 6.21 (td, J = 55.6, 3.2 Hz, 1H), 4.91 (dq, J = 20.7, 6.9, 6.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.69 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.21 - 2.89 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.60 (dd, J = 6.9, 3.5 Hz, 6H), 1.57 - 1.45 (m, 1H)
A59 (Ref.)	 3-((4-[2-((1-aminociclopentil)metil)-4-fluoro-1-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-6-yl]-5-cloropirimidin-2-yl)amino)-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	503.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.07 - 4.91 (m, 1H), 4.03 - 3.85 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 4H), 1.77 - 1.56 (m, 11H)

Ejemplo A60 (Esquema A-4): Preparación de 1,5-anhidro-3-[(4-{1-ter-butil-4-fluoro-2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-benzimidazol-6-yl}-5-cloropirimidin-2-yl)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol

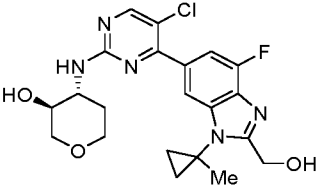
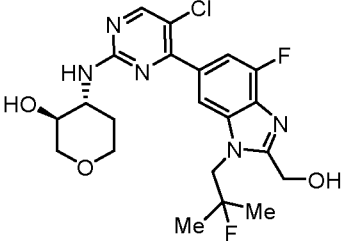
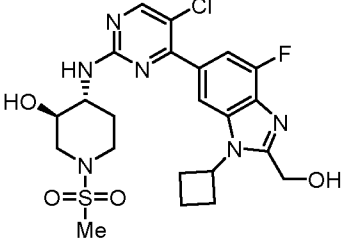
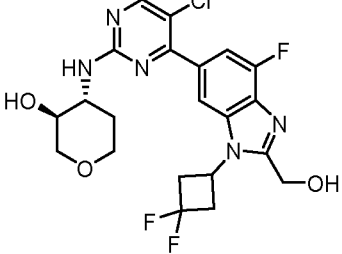


A una solución de 1,5-anhidro-3-[(4-{1-ter-butyl-2-[(1R)-1-[[ter-butyl(dimetil)silil]oxi]etil]-4-fluoro-1H-benzimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (**A-5**) (Preparado como en el **Ejemplo A1**, 70.0 mg, 0.121 mmoles) en MeOH (1.0 mL) se agregó por goteo HCl (4.0 N en 1,4-dioxano, 3.0 mL) a 0 °C. La solución se agitó a 30 °C durante 4 h. El análisis de TLC mostró el consumo del material de partida. La solución se basificó con NH₄OH a pH ~9 y después se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C-18 Boston Uni (de 40x150 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 13-53% (+HCl al 0.05%) con una tasa de flujo de 60 mL/min. The material se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa en una columna DuraShell (de 150x25 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 27-47% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1,5-anhidro-3-[(4-{1-ter-butyl-4-fluoro-2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-benzimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (**Ejemplo A60**) (4.2 mg, rendimiento de 8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.28 - 5.20 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 3H), 3.50 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.03 (br t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.88 (s, 9H), 1.67 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 1H); un protón oscurecido por el pico de solvente; *m/z* (ESI⁺) para (C₂₂H₂₇ClFNO₃), 464.1 (M+H)⁺.

Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 1,5-anhidro-3-[(4-{1-ter-butyl-4-fluoro-2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-benzimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (**Ejemplo A60**) (Esquema A-4). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

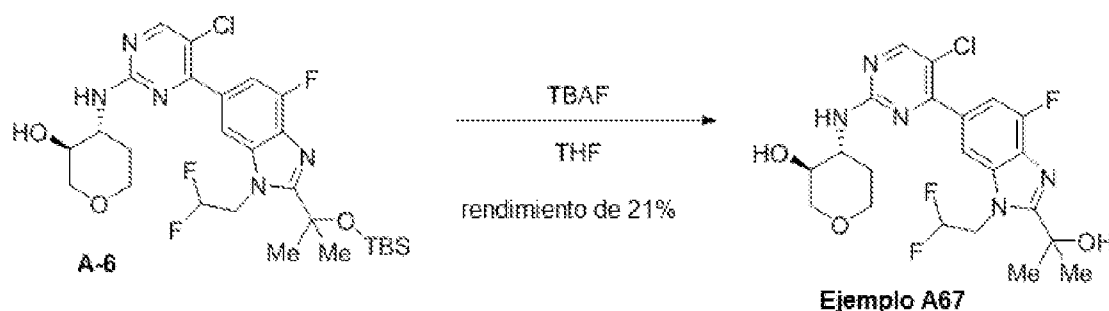
Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A61	1,5-anhidro-3-[(4-{1-ter-butyl-4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxietil]-1H-benzimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	464.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 5.46 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.48 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.97 (s, 9H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 1H)
A62	(3R,4R)-4-[(4-{1-ter-butyl-4-fluoro-2-[(1R)-1-hidroxietil]-1H-benzimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	541.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.26 - 7.97 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 53.2 Hz, 2H), 5.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.48 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.88 (s, 9H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A63	 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	447.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 3H), 3.67 (td, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.36 (s, 2H)
A64	 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-(hidroximetil)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	468.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 5.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 22.6 Hz, 2H), 3.82 (qt, J = 10.8, 6.4 Hz, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.50 (qd, J = 12.0, 4.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)
A65	 (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[1-ciclobutil-4-fluoro-2-(hidroximetil)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	524.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.61 (br s, 2H), 5.25 (td, J = 8.9, 17.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.61 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.49 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (br t, J = 9.8 Hz, 3H), 2.71 – 2.54 (m, 3H), 2.13 – 1.84 (m, 3H), 1.55 (br s, 1H)
A66	 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[1-(3,3-difluorociclobutil)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	483.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.77 – 7.37 (m, 2H), 5.30 (br d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.92 – 3.74 (m, 3H), 3.64 – 3.43 (m, 3H), 3.43 – 3.25 (m, 3H), 3.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.16 – 1.86 (m, 1H), 1.61 – 1.39 (m, 1H)

Ejemplo A67 (Esquema A-5): Preparación de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol

Esquema A-5



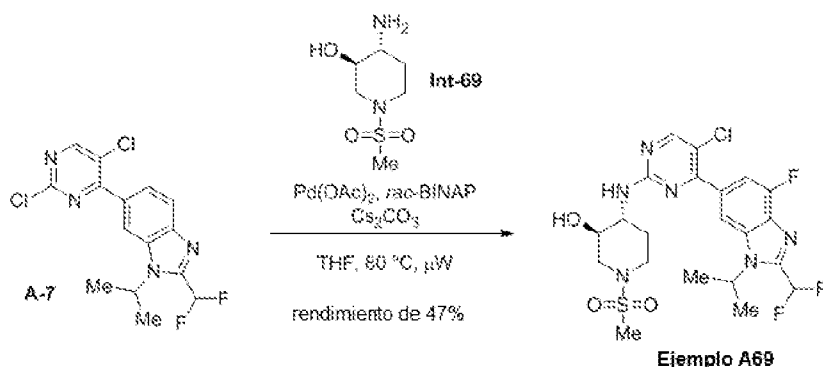
A una solución amarilla de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-dideoxi-D-*treo*-pentitol (**A-6**) (Preparado como en el **Ejemplo A1**, 200 mg, 0.33 mmoles) en THF (10.0 mL) se agregó TBAF (174 mg, 0.67 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, en cuyo momento el análisis de LCMS indicó un consumo completo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (50 mL), se lavó con H₂O (2x50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna DuraShell (de 150x25 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con 26-46% MeCN/H₂O (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-dideoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo A67**) (34.2 mg, rendimiento de 21%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 – 7.34 (m, 2H), 6.41 (tt, *J* = 55.9, 4.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.04 (td, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 2H), 4.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 3H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.83 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.56 – 1.42 (m, 1H); un protón oscurecido por el pico de solvente; *m/z* (ESI+) para (C₂₁H₂₃ClF₃N₅O₃), 486.0 (M+H)⁺.

El ejemplo en la tabla siguiente se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-dideoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo A67**) (Esquema A-5). El siguiente ejemplo se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A68	1,5-anhidro-2,3-dideoxi-3-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-D-<i>treo</i>-pentitol	448.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.92 – 5.70 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 3H), 3.62 – 3.46 (m, 1H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.65 – 1.44 (m, 7H); un protón oscurecido por el pico de solvente

Ejemplo A69 (Esquema A-6): Preparación de (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[2-(difluorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

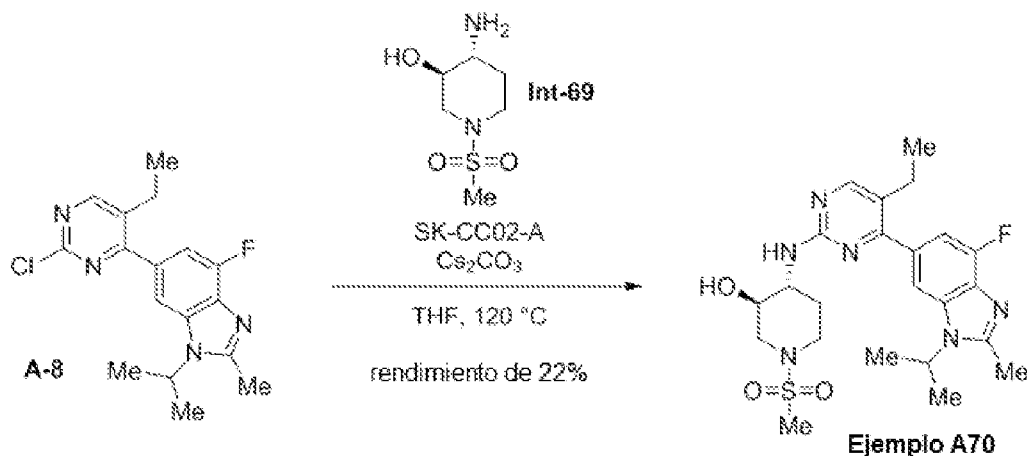
Esquema A-6:



A una solución de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-2-(difluorometil)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (**A-7**) (preparado como en el **Ejemplo A1**, 49.6 mg, 0.132 mmoles) en THF (1.32 mL) se agregó (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Int-69**) (38.5 mg, 0.198 mmoles), Cs_2CO_3 (129 mg, 0.397 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg, 0.0264 mmoles) y *rac*-BINAP (17 mg, 0.0264 mmoles). La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y después se agitó durante 105 min a 80 °C con irradiación por microondas. El análisis de LCMS indicó el consumo completo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se diluyó con MeOH y después se filtró a través de un disco de filtro (0.2 μm). El material se purificó mediante SFC preparativa en una columna Nacalai Cosmosil unida a 3-hidroxifenilo (de 150x20 mm), que se eluyó con MeOH/ CO_2 al 12-23% con una tasa de flujo de 85 mL/min para proporcionar (3R,4R)-4-((5-cloro-4-[2-(difluorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A69**) (33.1 mg, rendimiento de 47%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ = 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.23 (m, 3H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.55 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.86 (s, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.63-1.59 (m, 1H); m/z (APCI) para ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$), 533.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo A70 (Esquema A-7): Preparación de (3R,4R)-4-((5-etil-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol

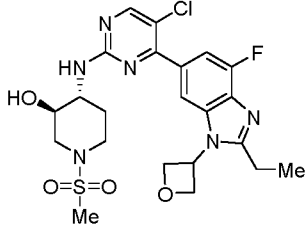
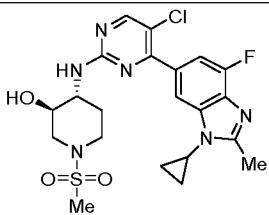
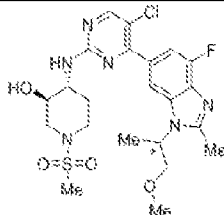
Esquema A-7:



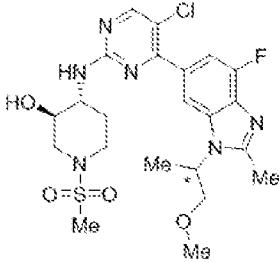
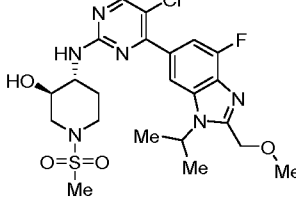
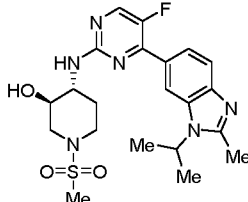
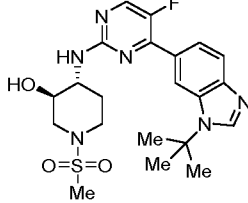
Una solución de 6-(2-cloro-5-etilpirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (**A-8**) (preparado como en el **Ejemplo A1**, 80.0 mg, 0.240 mmoles) en 2-metil-2-butanol (6 mL) se trató con Cs_2CO_3 (157 mg, 0.481 mmoles) y (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Int-69**) (60.7 mg, 0.312 mmoles) y se roció con N_2 . Se agregó cloro-2-(dimetilaminometil)-ferrocen-1-il-(dinorbornilfosfin)paladio (SK-c002-A) (14.6 mg, 0.024 mmoles) y la mezcla se roció de nuevo con N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla sin purificar se combinó con una segunda corrida de reacción de modo análogo en una escala de 30 mg y se concentró. El residuo se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó en dos etapas, primero mediante TLC preparativa (SiO_2 , DCM/MeOH 10:1, R_f =0.5) y después mediante HPLC preparativa con una columna Xbridge (de 150x30mm, 10 μm de tamaño de partícula, la temperatura de la columna de 25 °C), se eluyó con MeCN/ H_2O al 15-55% (+ NH_4OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar (3R,4R)-4-((5-etil-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A70**) (25.4 mg, rendimiento de 22%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.12 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.99 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.61 (s,

3H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.54 - 1.45 (m, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); m/z (ESI⁺) para (C₂₃H₃₁N₆O₃S), 491.1 (M+H)⁺.

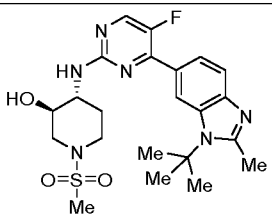
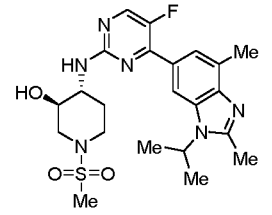
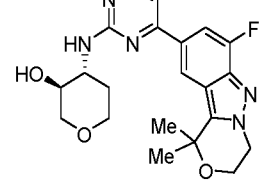
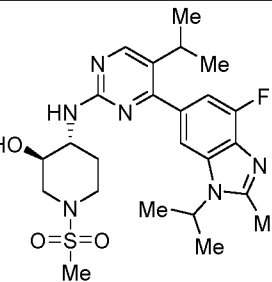
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[2-(difluorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo A70**) (Esquema A-6) y (3*R*,4*R*)-4-({5-etil-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo A65**) (Esquema A-7). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A71	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[2-etil-4-fluoro-1-(oxetan-3-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	525.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 – 8.18 (m, 2H), 7.83 – 6.97 (m, 2H), 5.75 (ddd, $J = 13.2, 7.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 2H), 5.07 – 4.89 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 5H), 2.94 – 2.87 (m, 5H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)
A72	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[1-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	495.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H) 7.30 - 7.57 (m, 1H) 6.99 - 7.11 (m, 1H) 6.89 - 6.98 (m, 1H) 4.74 (d, $J = 4.59$ Hz, 1H) 3.30 - 3.38 (m, 1H) 3.15 (d, $J = 10.64$ Hz, 2H) 3.04 (d, $J = 12.10$ Hz, 2H) 2.44 (s, 3H) 2.41 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H) 2.21 (s, 1H) 2.18 (s, 3H) 1.01 - 1.15 (m, 1H) 0.72 - 0.82 (m, 3H) 0.56 - 0.64 (m, 2H)
A73	 * primer estereoisómero de elución (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	527.5 [M+H] ⁺ (APCI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 11.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.84 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 12.3, 6.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.68 – 1.50 (m, 5H); $[\alpha]_D^{22} = +42.1^\circ$ ($c=0.1$, MeOH)

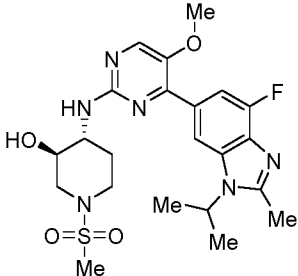
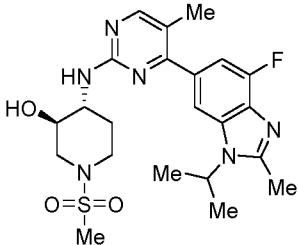
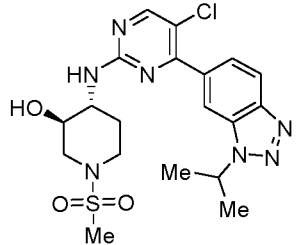
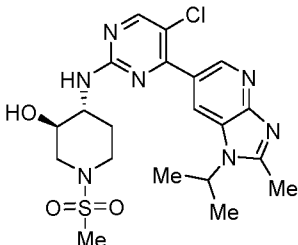
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A74	 * segundo estereoisómero de elución (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	527.5 [M+H] ⁺ (APCI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.91 – 4.73 (m, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 3.82 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 – 2.89 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 5H)
A75	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(metoximetil)-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	527.1 [M+H] ⁺ (APCI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 0.98 Hz, 1H), 7.38 – 7.51 (m, 1H), 7.12 – 7.23 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.75 – 3.89 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.47 – 3.58 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.89 – 2.94 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.65 – 2.77 (m, 1H), 2.07 – 2.17 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.97 Hz, 6H), 1.57 – 1.48 (m, 1H).
A76	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	463.4 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.99 (dt, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.66 (m, 4H), 2.98 (td, <i>J</i> = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.78 (dd, <i>J</i> = 11.5, 9.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 7H); un protón oscurecido por el pico de solvente
A77	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-(1-ter-butil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	463.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.34 (m, 3H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.18 (br d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.46 (m, 4H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 2.69 – 2.65 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.75 (s, 9H), 1.63 – 1.44 (m, 1H)

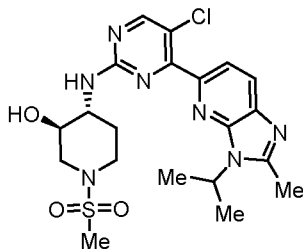
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A78	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-(1-ter-butil-2-metil-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	476.8 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 – 8.26 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.24 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.84 (s, 9H), 1.55 (q, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H)
A79	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[2,4-dimetil-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	476.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (q, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.78 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 4H), 2.71 – 2.64 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.09 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.64 – 1.48 (m, 7H)
A80 (Ref.)	 1,5-anhidro-2,3-dideoxi-3-[[5-fluoro-4-(7-fluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1<i>H</i>-[1,4]oxazino[4,3-<i>b</i>]indazol-9-il)pirimidin-2-il]amino]-<i>D</i>-<i>treo</i>-pentitol	432.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 7.20 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.95 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 3H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.06 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.00 (br d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.55 – 1.42 (m, 1H)
A81 (Ref.)	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]-5-(propan-2-il)pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	504.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 2H), 5.23 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.99 – 2.81 (m, 5H), 2.71 – 2.60 (m, 4H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.45 – 1.25 (m, 6H)

(continuación)

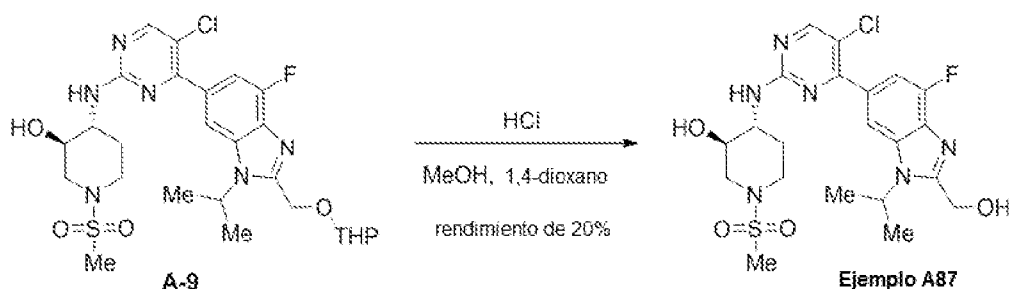
Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A82 (Ref.)	 (3R,4R)-4-({4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-5-metoxipirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	493.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.24 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.88 – 4.73 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 4H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.12 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 7H)
A83	 (3R,4R)-4-({4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-5-metilpirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	477.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 11.4, 1.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.77 – 2.64 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 1.72 – 1.60 (m, 7H); un protón oscurecido por el pico de solvente
A84 (Ref.)	 (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[1-(propan-2-il)-1H-benzotriazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	456.8 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.25 (b s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 5.29 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.80 (b s, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 4H), 2.66 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.58 – 1.49 (m, 1H)
A85 (Ref.)	 (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[2-metil-1-(propan-2-il)-1H-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	480.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.42 – 8.37 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 4H), 2.77 – 2.64 (m, 4H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 3H), 1.61 (m, 7H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
A86 (Ref.)	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-3<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	480.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.79 (h, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 3H), 2.92 – 2.82 (m, 4H), 2.71 – 2.63 (m, 4H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.53 (m, 1H)

Ejemplo A87 (Esquema A-8): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

5 Esquema A-8

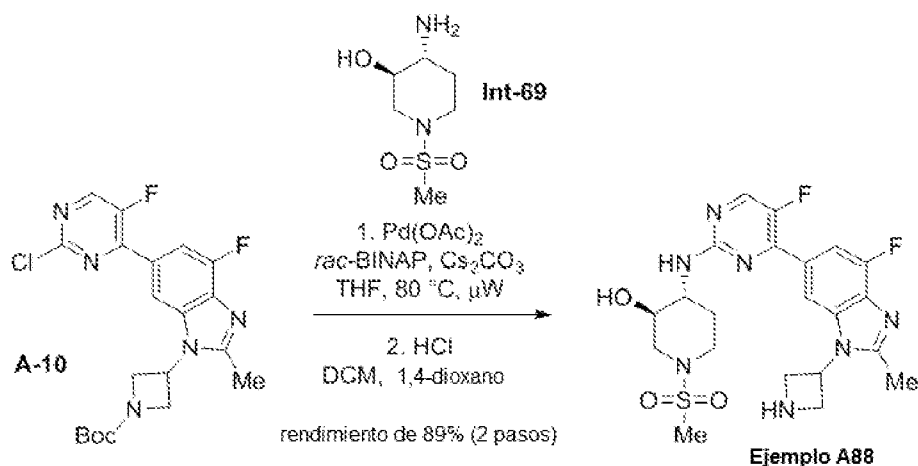


Una solución de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(oxan-2-il)oxil]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**A-9**) (Preparado como en el **Ejemplo A69**, 88 mg, 0.15 mmoles) en MeOH (3.0 mL) a 0 °C se agregó una solución de HCl (4.0 N en 1,4-dioxano, 0.55 mL, 2.2 mmoles). Después de 2.5 h, el análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante SFC preparativa en una columna de Ha-Morfolina Princeton (de 150x21.1 mm, 5 μm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 22-50% con una tasa de flujo de 60 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

(**Ejemplo A87**) (15 mg, rendimiento de 20%) como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 2H), 5.73 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.02 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 4H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.66 – 1.47 (m, 7H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₁H₂₆ClF₆N₆O₄S), 512.8 (M+H)⁺.

Ejemplo A88 (Esquema A-9): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-({4-[1-(azetidin-3-il)-4-fluoro-2-metil-1*H*-bencimidazol-6-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

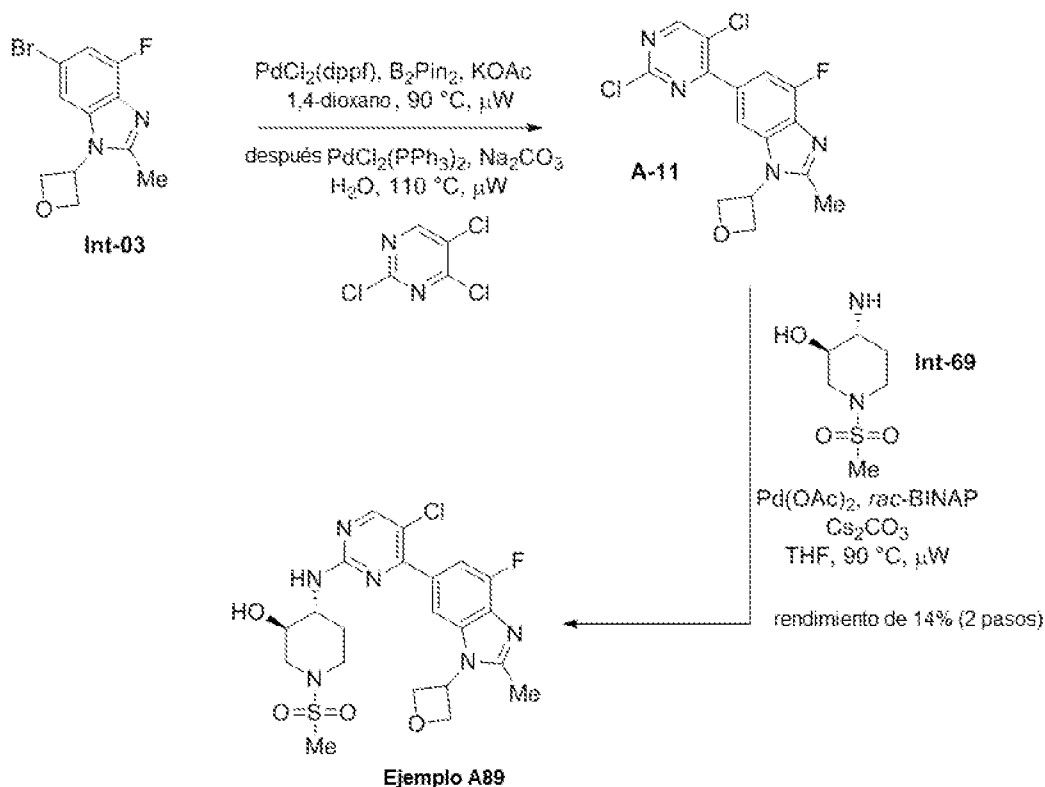
Esquema A-9:

**Ejemplo A88**

Una solución de 3-[6-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de *ter*-butilo (**A-10**) (Preparado como en el **Ejemplo A1**, 75.0 mg, 0.170 mmoles), (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Int-69**) (50.1 mg, 0.258 mmoles), Pd(OAc)₂ (7.73 mg, 0.034 mmoles), *rac*-BINAP (21.4 mg, 0.034 mmoles) y Cs₂CO₃ (168 mg, 0.516 mmoles) en THF (1.7 mL) se agitó bajo irradiación por microondas a 80 °C durante 30 min. La mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-100%). Las fracciones que contienen producto se concentraron, recogieron en DCM (5 mL) y trataron con HCl (4.0 M en 1,4-dioxano, 1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se concentró y el residuo sin purificar se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C18 Fenomenex Gemini NX (150x21.2 mm, 5 μ m de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 20-100% (+NH₄OAc 10 mM) con una tasa de flujo de 40 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-({4-[1-(azetidín-3-il)-4-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-6-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A88**) (76 mg, rendimiento de 89%) como un sólido. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.47 – 8.29 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.27 – 3.87 (m, 4H), 3.79 (s, 1H), 3.71 – 3.54 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.01 – 2.78 (m, 5H), 2.68 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.62 – 1.43 (m, 1H); *m/z* (APCI+) para (C₂₁H₂₅F₂N₇O₃S), 494.2 (M+H)⁺.

Ejemplo A89 (Esquema A-10): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol

Esquema A-10:



Paso 1: Síntesis de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-benzimidazol (A-11)

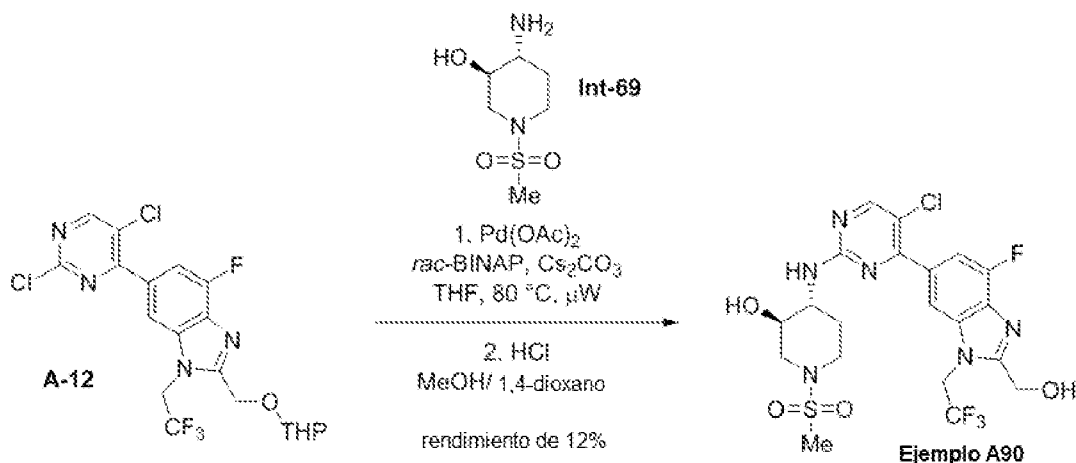
Una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-benzimidazol (**Int-03**) (63.0 mg, 0.220 mmoles), B₂Pin₂ (84.2 mg, 0.331 mmoles), KOAc (65.1 mg, 0.663 mmoles) y PdCl₂(dppf) (18.0 mg, 0.022 mmoles) en 1,4-dioxano (1.1 mL) se roció con N₂ durante 10 min y después se calentó en un microondas a 90 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cargó con PdCl₂(PPh₃)₂ (7.71 mg, 0.011 mmoles), Na₂CO₃ acuoso (2.0 M, 0.33 mL, 0.659 mmoles) y 2,4,5-tricloropirimidina (60.5 mg, 37.8 uL, 0.330 mmoles). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 min y después se calentó en el microondas a 110 °C durante 70 min. La mezcla se dividió entre agua (2 mL) y EtOAc (2 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x2 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-benzimidazol (**A-11**), el cual se tomó sin purificación adicional. *m/z* (APCI+) para (C₁₅H₁₁Cl₂FN₄O), 352.8 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de (3R,4R)-4-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ejemplo A89)

Se disolvió 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-benzimidazol (**A-11**) sin purificar en THF (1.8 mL). Se agregaron (3R,4R)-4-Amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) (64.4 mg, 0.331 mmoles), Pd(OAc)₂ (9.9 mg, 0.044 mmoles), *rac*-BINAP (27.5 mg, 0.044 mmoles) y Cs₂CO₃ (216 mg, 0.663 mmoles) y la mezcla se roció con N₂ durante 10 min. La mezcla se agitó a 90 °C durante 1.5 h con irradiación por microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO y se filtró a través de un disco de filtro de 0.2 micras. El material sin purificar se purificó mediante SFC preparativa con una columna de HA-morfolina Princeton (de 150x21.1 mm, tamaño de partícula de 5 µm, temperatura de la columna de 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 15-50% (+NH₃ 10 mM) con una tasa de flujo de 80 g/min. El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con una SFC-B Diacel DC pak (de 150x21.1 mm, 5 µm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 18-45% con una tasa de flujo de 80 g/min para proporcionar (3R,4R)-4-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo A89**) (15.9 mg, rendimiento de 14% durante dos etapas) como un sólido blanco. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C) δ 8.40 (s, 1H), 8.35 (b s, 1H), 7.49 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 – 5.71 (m, 1H), 5.16 (td, *J* = 7.6, 2.7 Hz, 2H), 5.09 – 5.04 (m, 2H), 5.01 (b s, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 4H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 1H); *m/z* (APCI+) para (C₂₁H₂₄ClFN₆O₄S), 510.8 (M+H)⁺.

Ejemplo A90 (Esquema A-11): Preparación de (3R,4R)-4-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

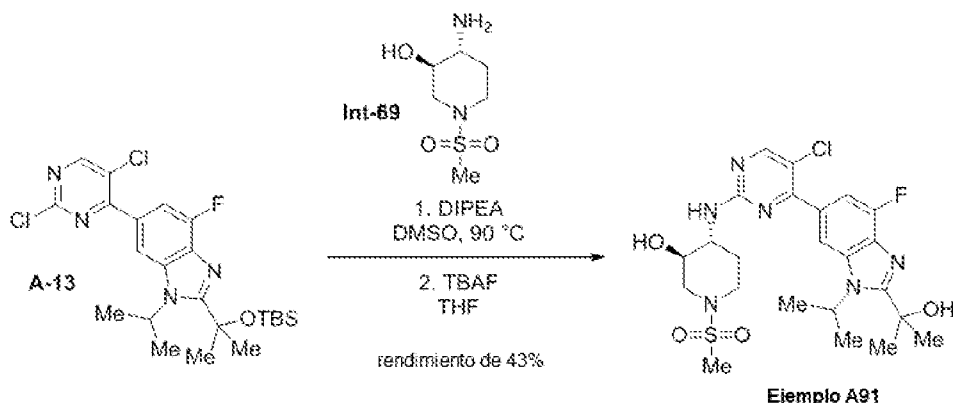
Esquema A-11



A un frasco se agregó 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-[(oxan-2-il)oxi]metil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol (**A-12**) (Preparado de acuerdo con el **Ejemplo A89**, 121 mg, 0.25 mmoles), (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) (73.6 mg, 0.38 mmoles), Pd(OAc)₂ (11.3 mg, 0.051 mmoles), *rac*-BINAP (31.4 mg, 0.051 mmoles), Cs₂CO₃ (247 mg, 0.76 mmoles) y THF (2.5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C con irradiación por microondas durante 30 min. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se concentró en SiO₂ y se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-100%). Las fracciones que contenían el producto se concentraron. El residuo se recogió en MeOH (5 mL) y se trató con HCl (4.0 N en 1,4-dioxano, 1.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h durante la noche. El análisis de LCMS mostró un consumo parcial del material de partida. Se agregó una alícuota adicional de HCl (4.0 N en 1,4-dioxano, 1.0 mL). La mezcla se agitó durante 6 h, en la cual al momento del análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla se concentró y purificó mediante SFC preparativa con una columna de HA-morfolina Princeton (150x21.1 mm, 5 µm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 14-50% a 80 g/min para proporcionar (3R,4R)-4-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo A90**) (17 mg, rendimiento de 12%) como una goma. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 2H), 5.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.49 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.21 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.94 – 2.77 (m, 4H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.60 – 1.44 (m, 1H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₀H₂₁ClF₄N₆O₄S), 522.9 (M+H)⁺.

Ejemplo A91 (Esquema A-12): Preparación de (3R,4R)-4-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

Esquema A-12

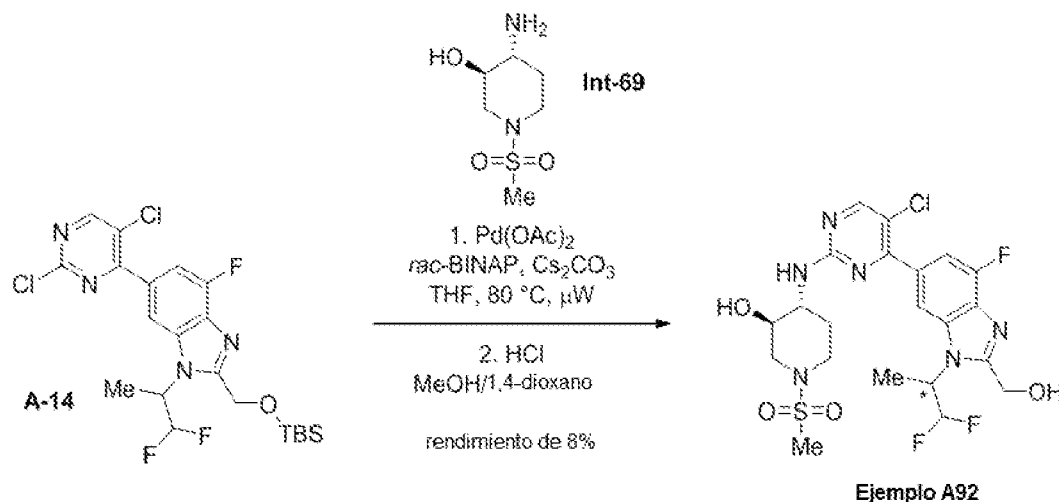


Una mezcla de 2-(2-[(*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)propan-2-il)-6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol (**A-13**) (Preparado como en el **Ejemplo A89**, 294 mg, 0.590 mmoles), (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) (149 mg, 0.767 mmoles) y DIPEA (0.55 mL, 2.95 mmoles) en DMSO (2.8 mL) se agitó a 90 °C durante 18 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. La espuma amarilla resultante se disolvió en THF, se enfrió a 0 °C y se trató con TBAF (1.0 M en THF, 1.2 mL, 1.2 mmoles). La solución

resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 h antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante SFC preparativa con una columna de HADP ZymorSfer (de 150 x 21.2mm, 5 μ m de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 40 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 18% con una tasa de flujo de 90 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A91**) (137 mg, rendimiento de 43%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 11.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.80 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 7H); *m/z* (APCI+) para (C₂₃H₃₀ClFN₆O₄S), 540.8 (M+H)⁺.

- 10 **Ejemplo A92 (Esquema A-13): (3*R*,4*R*)-4-{{5-cloro-4-[1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol**

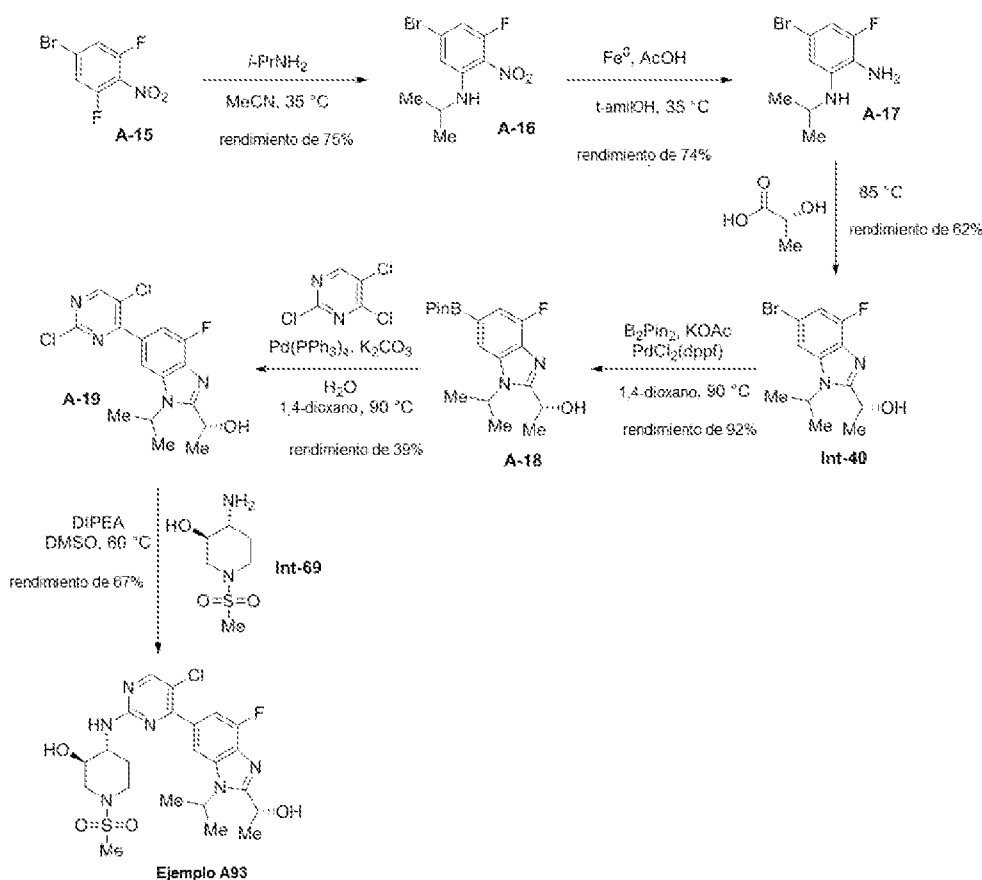
Esquema A-13



- 15 A un frasco se agregó 2-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-fluoro-1*H*-bencimidazol (**A-14**) (Preparado de acuerdo con el **Ejemplo A89**, 81 mg, 0.16 mmoles), (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Int-69**) (46.7 mg, 0.24 mmoles), Pd(OAc)₂ (7.2 mg, 0.032 mmoles), *rac*-BINAP (20.0 mg, 0.032 mmoles), Cs₂CO₃ (157 mg, 0.48 mmoles) y THF (1.6 mL). La mezcla se agitó a 80 °C en un microondas durante 30 min. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se concentró sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-100%). Las fracciones que contienen producto se concentraron y recogieron en MeOH (5.0 mL). La mezcla se trató con HCl (4.0 N en 1,4-dioxano, 2.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se concentró hasta sequedad y después se purificó mediante SFC quiral con una columna de AS-H ChiralPak (de 100x4.6 mm, 3 μ m de tamaño de partícula), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 5-60% con una tasa de flujo de 4.0 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-{{5-cloro-4-[1-(1,1-difluoropropan-2-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo A92**) (7.4 mg, rendimiento de 8%) como la primera fracción de elución. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 8.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (td, *J* = 55.3, 3.7 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.40 – 5.26 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 4H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 1H); *m/z* (ESI+) para (C₂₁H₂₄ClF₃N₆O₄S), 522.9 (M+H)⁺; [α]_D²² = -26.5° (c=0.1 M, MeOH).

Ejemplo A93 (Esquema A-14): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-{{5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol

Esquema A-14:



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (A-16)

Esta transformación se ejecutó en cuatro lotes en paralelo. A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (**A-15**) (100 g, 420.2 mmoles) en MeCN (2 L) se agregó *i*-PrNH₂ (27.5 g, 441.2 mmoles) a 20-25 °C (enfriamiento en baño de hielo) para proporcionar una solución de reacción amarilla. La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 60 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo sin purificar de las cuatro reacciones paralelas se combinó y purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-2%) para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**A-16**) (350 g, rendimiento de 75%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); *m/z* (ESI⁺) para (C₉H₁₀BrFN₂O₂), 247.0 (M+H)⁺; ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -116.9.

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-*N*'-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (A-17)

A una mezcla en agitación de AcOH (2 L) y *t*-amylOH (2 L) se agregó 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**A-16**) (200 g, 721 mmoles) a 35 °C. Se agregó Fe⁰ (282 g, 5.05 moles) en porciones a 25-35 °C (enfriamiento en baño de hielo). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 16 h para proporcionar una suspensión blanquecina. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:9, R_f = 0.8, UV254) mostró el consumo del material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc (2 L) y H₂O (2 L). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de Na₂CO₃ sólido. La suspensión se filtró y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2x1 L) y salmuera (2x1 L), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se combinó con una reacción paralela de un modo idéntico con 150 g de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-*N*-(propan-2-il)anilina (**A-16**). La mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-25%) para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-*N*'-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**A-17**) (230 g, rendimiento de 74%) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.55 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 6.38 – 6.34 (m, 1H), 4.93 – 4.41 (m, 3H), 3.55 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.8; *m/z* (ESI⁺) para (C₉H₁₀BrFN₂O₂), 247.0 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (Int-40)

A una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-*N*'-(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**A-17**) (200.0 g, 809.4 mmoles) y ácido (2*R*)-2-hidroxipropanoico (605.1 g, 6.72 moles) se calentó de 25 °C a 85 °C y después se agitó a 85 °C durante 16 h. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1, R_f = 0.5, UV254) mostró el consumo del material de partida. La mezcla

de reacción se enfrió a 25 °C y se diluyó con EtOAc (1 L) y H₂O (1 L). La mezcla se basificó con NaOH acuoso (50%, ~300 mL) a pH ~8-9, manteniendo la temperatura interna debajo de 30 °C al enfriar con un baño helado. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. Al residuo se agregó MTBE (400 mL) y éter de petróleo (200 mL). Se formó un precipitado. La suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (2 x 80 mL). La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**Int-40**) (150 g, rendimiento de 62%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.17 – 5.00 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 9H).

Paso 4: Síntesis de (1*R*)-1-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-18**)

Una mezcla en agitación de (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**Int-40**) (150.0 g, 498.1 mmoles), B₂Pin₂ (164.4 g, 647.5 mmoles), PdCl₂(dppf) (18.2 g, 24.9 mmoles) y KOAc (146.6 g, 1.49 mmoles) en 1,4-dioxano (1.2 L) se calentó de 25 °C a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h bajo N₂. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1, *R*_f = 0.46, UV254) indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se extinguió con H₂O (800 mL). La mezcla se concentró al vacío para remover el 1,4-dioxano. El residuo se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2x100 mL). El filtrado se extrajo con EtOAc (2x800 mL, 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 1:5 – EtOAc al 100%) para proporcionar (1*R*)-1-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-18**) (160 g, rendimiento de 92%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.17 (quint, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 9H), 1.36 (s, 12H); *m/z* (ESI+) para (C₁₈H₂₆BFN₂O₃), 348.9 (M+H)⁺.

Paso 5: Síntesis de (1*R*)-1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-19**)

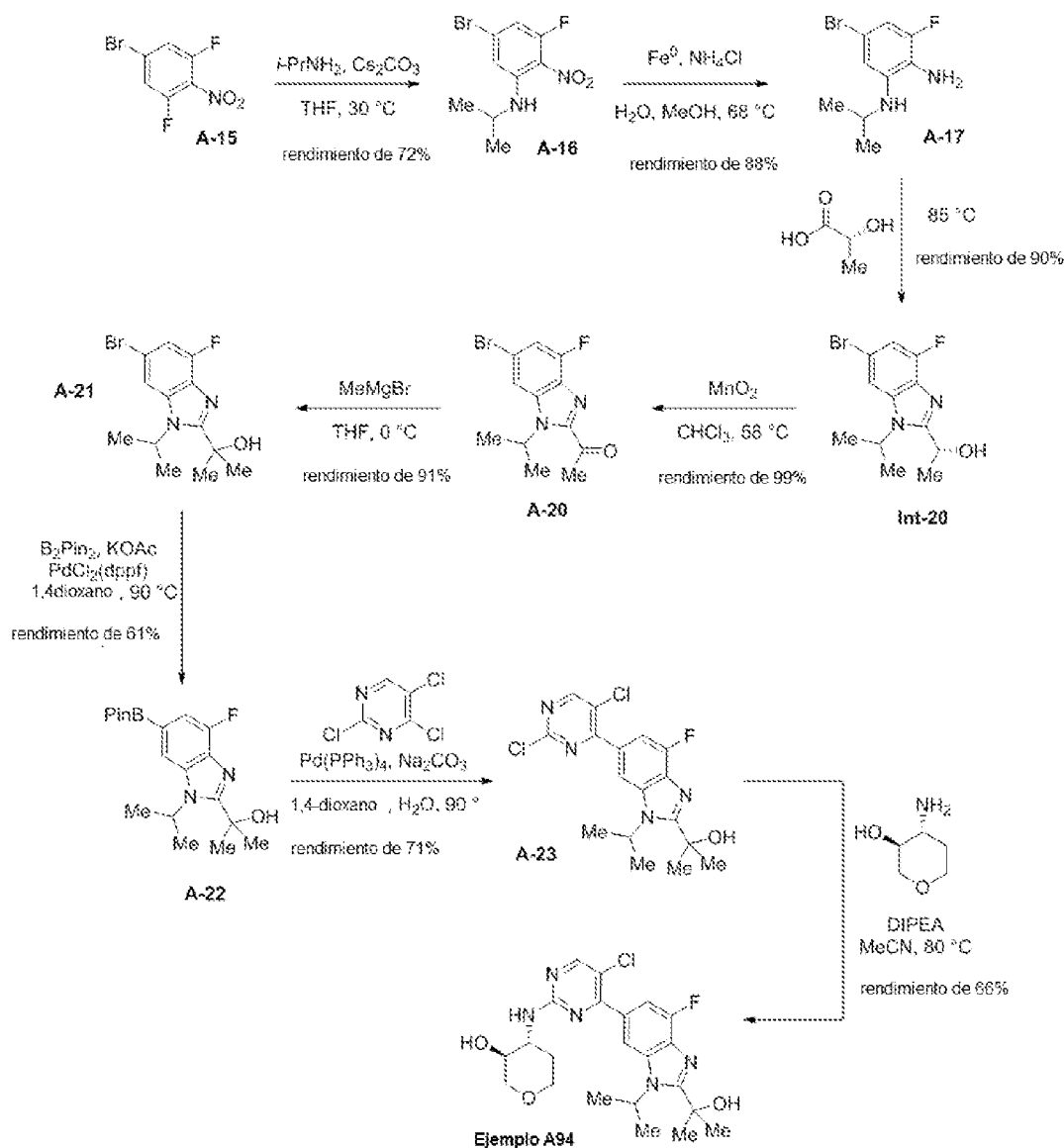
Esta transformación se llevó a cabo en dos lotes paralelos. Una mezcla en agitación de (1*R*)-1-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-18**) (80 g, 230 mmoles), 2,4,5-tricloropirimidina (54.7 g, 299 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (26.5 g, 22.9 mmoles) y K₂CO₃ (63.5 g, 459 mmoles) en 1,4-dioxano (600 mL) y H₂O (250 mL) se roció con N₂. La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h bajo N₂. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (500 mL). Las dos reacciones paralelas se combinaron y concentraron para remover el 1,4-dioxano. El residuo se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2x150 mL). La mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 1:5 → EtOAc al 100%). Las fracciones que contienen producto se concentraron a ~400 mL, resultando en precipitación. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con éter de petróleo (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar (1*R*)-1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-19**) (70 g, rendimiento de 39%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 1.3, 11.3 Hz, 1H), 5.19 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.96 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₁₆H₁₅Cl₂FN₄O), 368.8 (M+H)⁺.

Paso 6: Síntesis de (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietyl]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il}pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ejemplo A93)

Esta transformación se llevó a cabo en dos lotes paralelos. A una solución agitada de (1*R*)-1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-19**) (50 g, 135 mmoles) y (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) en DMSO (350 mL) se agregó DIPEA (85.7 g, 664 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 56 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. Las dos reacciones paralelas se combinaron y filtraron a través de una almohadilla de celite. El filtrado se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado en agitación (2 L). La mezcla se extrajo con DCM (3x2 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se recogió en EtOAc (2 L). Se agregó gel de sulfhidrido de sílice (Accela, 20 g, 0.7-1.4 mmoles/g) y la mezcla se agitó durante 1 h a 30 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo 1:10 → EtOAc al 100%). El producto se recogió en EtOH (200 mL) y H₂O (800 mL) y después se concentró para remover el EtOH. La solución acuosa se secó mediante liofilización. Los sólidos se secaron a 50 °C durante 48 h bajo alto vacío para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1*R*)-1-hidroxietyl]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il}pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo A93**) (95 g, rendimiento de 67%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 11.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.23 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 4H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 10H); *m/z* (ESI+) para (C₂₂H₂₈ClFN₆O₄S), 526.8 (M+H)⁺; [α]_D²² = -11.4 (c=0.1, MeOH).

Ejemplo A94 (Esquema A-15): Preparación de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol

Esquema A-15:



5 Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina (A-16)

Esta reacción se llevó a cabo en tres lotes paralelos. A una solución agitada de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno (A-15) (166 g, 697 mmoles) en THF (1.7 L) se agregó *i*-PrNH₂ (41.2 g, 697 mmoles) y Cs₂CO₃ (455 g, 1.40 moles) a 15-30 °C. Después de la adición, se detectó una exoterma. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 6 h. El análisis de TLC (éter de petróleo al 100%, UV254, R_f = 0.35) mostró el consumo del material de partida. Los tres lotes de reacción se combinaron. La mezcla combinada se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-2%) para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina (A-16) (420 g, rendimiento de 72%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -116.9; *m/z* (ESI+) para (C₉H₁₀BrFN₂O₂), 276.1 (M+H)⁺.

15 Paso 2: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-N¹-(propan-2-il)benzen-1,2-diamina (A-17)

Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes paralelos. A una solución agitada de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina (A-16) (210 g, 758 mmoles) en MeOH (1.8 L) se agregó NH₄Cl (81.1 g, 1.52 moles) en H₂O (0.9 L) y polvo de Fe⁰ (212 g, 3.79 moles) a 15 °C. La mezcla resultante se calentó a 68 °C (temperatura interna) y se agitó a la misma

temperatura durante 8 h. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo al 10%, UV254, $R_f = 0.8$) mostró el consumo del material de partida. Los dos lotes de reacción se enfriaron a temperatura ambiente y se combinaron. Las dos mezclas de reacción se combinaron y filtraron. La torta de filtro se lavó con MeOH (3x500 mL). El filtrado se concentró bajo vacío para remover la mayoría del MeOH. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x800 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 5-bromo-3-fluoro- N^1 -(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**A-17**) (350 g, rendimiento de 88%) como un sólido púrpura, el cual se tomó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.55 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.38 – 6.34 (m, 1H), 4.93 – 4.41 (m, 3H), 3.55 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -132.8; m/z (ESI+) para ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrFN}_2$), 246.6 (M+H) $^+$.

10 Paso 3: Síntesis de (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (Int-20)

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L se agregó ácido (2*R*)-2-hidroxiopropanoico (951 g, 9.71 moles) a 15 °C y el compuesto se calentó a 85 °C (temperatura interna). A la solución en agitación a 85 °C se agregó por porción 5-bromo-3-fluoro- N^1 -(propan-2-il)bencen-1,2-diamina (**A-17**) (300 g, 1.21 moles). La mezcla resultante se agitó a 85 °C (temperatura interna) durante 40 h para proporcionar una solución de reacción púrpura. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:2, UV254, $R_f = 0.8$) mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (1.5 L). La mezcla se ajustó a pH ~8 con LiOH acuoso saturado a 10-15 °C con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se extrajo con MTBE (3x1.5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x800 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró bajo vacío para proporcionar (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-18**) (330 g, rendimiento de 90%) como un sólido marrón, el cual se tomó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.17 – 5.00 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.3; m/z (ESI+) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}$), 302.6 (M+H) $^+$.

Paso 4: Síntesis de 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (**A-20**)

A una solución agitada del compuesto (1*R*)-1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**Int-20**) (365 g, 1.21 moles) en CHCl_3 (3 L) se agregó MnO_2 activado (738 g, 8.48 moles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 58 °C (temperatura interna) y se agitó a la misma temperatura durante 16 h. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:2, UV254, $R_f = 0.3$) mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc (3x500 mL) y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 0-30%) para proporcionar 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (**A-20**) (362 g, rendimiento de 99%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.82 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124.1; m/z (ESI+) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}$), 300.6 (M+H) $^+$.

Paso 5: Síntesis de 2-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-21**)

Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes paralelos. Una solución de 1-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (**A-20**) (165 g, 552 mmoles) en THF (1.7 L) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. La solución en agitación se enfrió a 0-5 °C (temperatura interna) enfriamiento en baño de hielo-salmuera y se agregó por goteo una solución de MeMgBr (3.0 M en Et_2O , 221 mL). Durante la adición. La solución purpura cambió a una suspensión gris. La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C con enfriamiento en baño de hielo-salmuera durante 3 h. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo al 20%, UV254, $R_f = 0.8$) mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se extinguió lentamente con NH_4Cl acuoso saturado (400 mL) a 0-5 °C con enfriamiento de baño de hielo-salmuera y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los dos lotes de reacción se combinaron y diluyeron con EtOAc (1 L). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 0-50%) para proporcionar 2-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-21**) (316 g, rendimiento de 91%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.45 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.3; m/z (ESI+) para ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}$), 314.7 (M+H) $^+$.

50 Paso 6: Síntesis de 2-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-22**)

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 L se cargó con 2-[6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-21**) (300 g, 952 mmoles), B_2Pin_2 (290 g, 1.14 moles), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34.8 g, 47.6 mmoles), KOAc (280 g, 2.86 moles) y 1,4-dioxano (2 L). La mezcla de reacción se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C (temperatura interna) y se agitó a esta temperatura durante 3 h para proporcionar una suspensión naranja. El análisis de TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:2, UV254, $R_f = 0.4$) mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc (2 L) y se lavó con salmuera (2x1 L). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró bajo vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 10-50%) para proporcionar 2-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-22**) (210 g, rendimiento de 61%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.41 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.36 (s, 12H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129.5; *m/z* (ESI⁺) para (C₁₃H₁₆FN₂O), 362.9 (M+H)⁺.

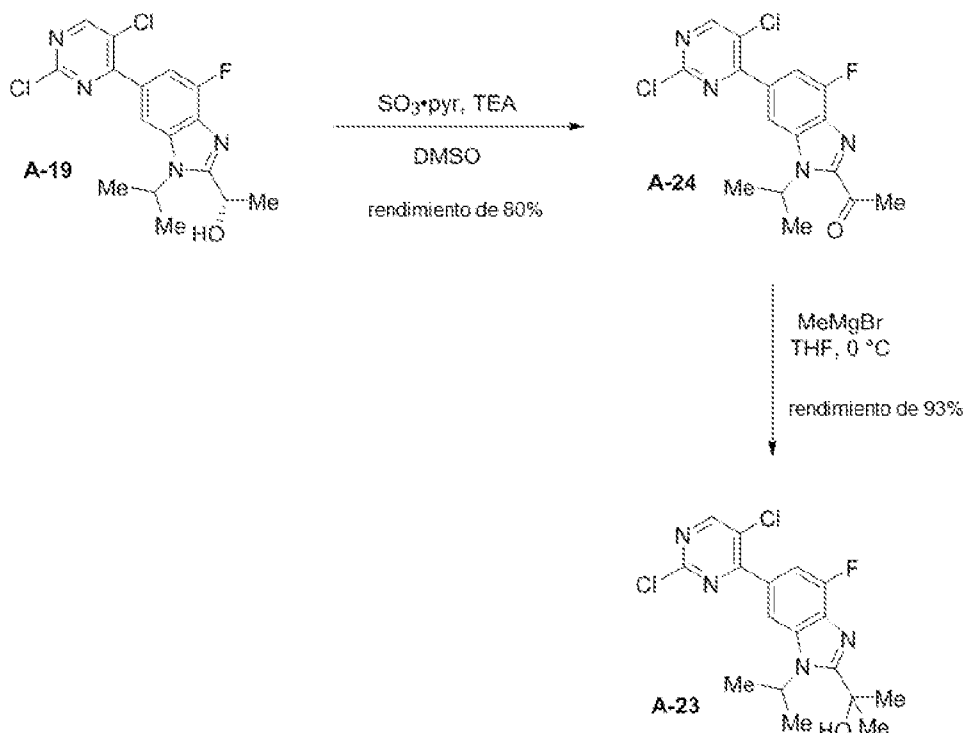
Paso 7: Síntesis de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-23**)

Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes paralelos. A una mezcla del compuesto de 2-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-22**) (100 g, 276 mmoles) y Na₂CO₃ (87.8 g, 828 mmoles) en 1,4-dioxano (1 L) y H₂O (300 mL) se agregó 2,4,5-tricloropirimidina (67.2 g, 359 mmoles). La mezcla se desgasificó y purgó con N₂ tres veces. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (31.9 g, 27.6 mmoles) y la mezcla se desgasificó y purgó con N₂ tres veces. La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó a 90 °C (temperatura interna) durante 24 h. LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Las dos mezclas de reacción se combinaron. La mezcla combinada se filtró y concentró bajo vacío para remover el 1,4-dioxano. El residuo se diluyó con EtOAc (1 L) y la capa orgánica se recolectó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc al 0-50% en éter de petróleo/DCM 1:5). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo vacío a ~200 mL con la precipitación simultánea de un sólido blanco. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (2x300 mL). La torta de filtro se recolectó y secó bajo vacío para proporcionar 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-23**) (112 g). El filtrado se concentró y el residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc al 0-50% en éter de petróleo/DCM 1:5). Las fracciones que contenían producto se concentraron bajo vacío a ~50 mL con precipitación de producto adicional. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (2x100 mL). La torta de filtro se recolectó y secó bajo vacío para proporcionar un lote adicional de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-23**) (41 g). Los lotes de producto se combinaron para proporcionar 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-23**) (153 g, rendimiento de 71%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 5.85 – 5.72 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -128.2; *m/z* (ESI⁺) para (C₁₇H₁₇Cl₂FN₄O), 383.0 (M+H)⁺.

Paso 8: Síntesis de 1,5-anhidro-3-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (Ejemplo A94)

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L se cargó con 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-23**) (112 g, 292 mmoles), se agregaron a temperatura ambiente clorhidrato de 3-amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (51.6 g, 336 mmoles) y MeCN (1.1 L). Se agregó DIPEA (132 g, 1.02 moles, 178 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C (temperatura interna) y se agitó a la misma temperatura durante 40 h para proporcionar una solución marrón. El análisis de LCMS mostró material de partida restante. Se agregó clorhidrato de 3-amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (6.73 g, 43.8 mmoles) adicional a 80 °C (temperatura interna) y la reacción se agitó a 80 °C (temperatura interna) durante 10 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en EtOAc/H₂O 1:1 (1.5 L). Algunos sólidos se precipitaron. Se agregó EtOH (100 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Al filtrado se agregó gel de sulfhidrido de sílice (Accela, 8 g, 0.7-1.4 mmol/g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. El tratamiento con gel sulfhidrido de sílice se repitió de modo idéntico y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo sin purificar se suspendió en MeCN (500 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con MeCN (2x100 mL). La torta de filtro se suspendió de nuevo con MeCN (300 mL) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con MeCN (2x100 mL). La torta de filtro se recolectó y secó bajo vacío y después se secó en un horno de secado (45 °C durante 20 h, 50 °C durante 64 h) para proporcionar 1,5-anhidro-3-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo A94**) (90 g, rendimiento de 66%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 3H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.67 – 1.52 (m, 7H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -127.2; *m/z* (ESI⁺) para (C₂₂H₂₇ClFN₅O₃), 464.2 (M+H)⁺; [α]_D²² = -12.6 (c=0.2, MeOH).

Preparación alternativa de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-23**) a Esquema A-16



Paso 1: Síntesis de 1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]etan-1-ona (A-19)

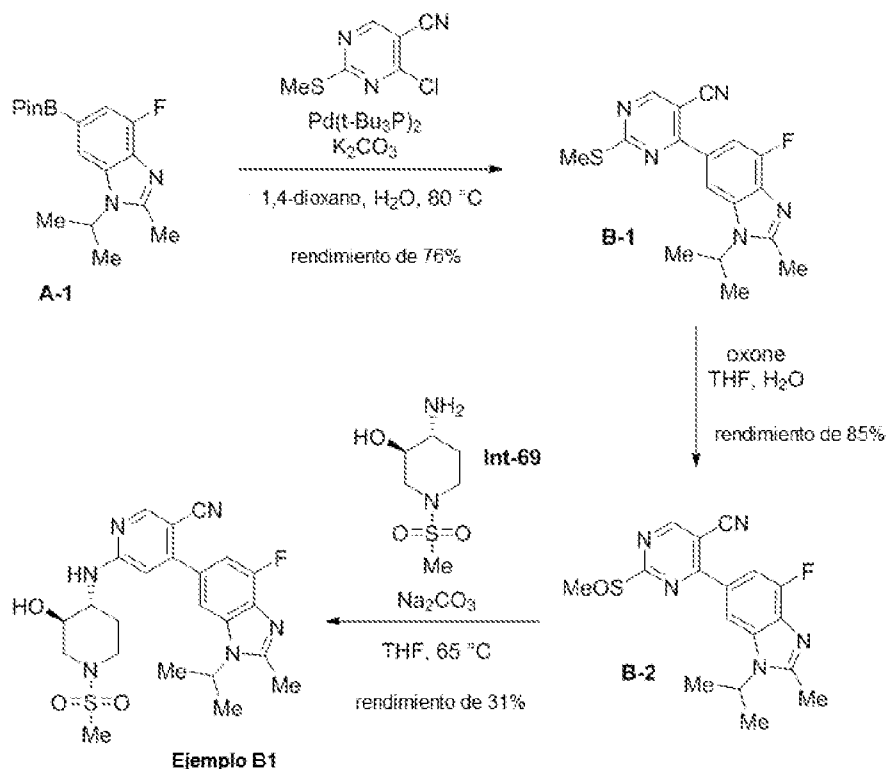
5 A una solución de (1S)-1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]etan-1-ol (**A-19**) (3.86 g, 10.5 mmoles) en DMSO (130 mL) se agregó Et₃N (10.6 g, 105 mmoles). Se agregó complejo de piridina-trióxido de azufre y (10 g, 62.7 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, el análisis de LCMS mostró ~10% de material de partida residual. Se agregó complejo de piridina-trióxido de azufre (4.7 g). Después de 1 h, el análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. La mezcla se dividió entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 80 g de SiO₂, EtOAc/heptano al 10-40%) para proporcionar 1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]etan-1-ona (**A-24**) (3.1 g, rendimiento de 80%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 5.77 (hept, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); *m/z* (APCI) para (C₁₆H₁₃Cl₂FN₄O), 366.8 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]propan-2-ol (A-23)

20 Una solución de 1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]etan-1-ona (**A-24**) (3.1 g, 8.7 mmoles) en THF (87 mL) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. Se agregó por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio (3.0 M en Et₂O, 4.0 mL, 12 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado y se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 80 g de SiO₂, EtOAc/heptano al 20-60%) para proporcionar 2-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]propan-2-ol (**A-23**) (3.11 g, rendimiento de 93%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 5.85 – 5.72 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H); *m/z* (APCI) para (C₁₇H₁₇Cl₂FN₄O), 382.8 (M+H)⁺.

Ejemplo B1 (Esquema B): Preparación de 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]-2-[[[(3R,4R)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino]pirimidin-5-carbonitrile]

Esquema B:



Paso 1: Síntesis de 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (B-1)

5 A una mezcla de 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (150 mg, 0.808 mmoles), 4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzimidazol (**A-1**) (257 mg, 0.808 mmoles) y K_2CO_3 (335 mg, 2.42 mmoles) en 1,4-dioxano (15.0 mL) y H_2O (2.1 mL) se agregó $Pd(t-Bu_3P)_2$ (41.3 mg, 0.0808 mmoles). La reacción se roció con N_2 y después se agitó a 80 °C durante 1 h. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se combinó con una segunda corrida de reacción de modo idéntico con 85.7 mg 4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzimidazol (**A-1**). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con H_2O (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (Biotage, SiO_2 , 1:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (**B-1**) (280 mg, rendimiento al 76%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 6H); m/z (ESI) para ($C_{17}H_{16}FN_5S$), 342.0 (M+H) $^+$.

Paso 2: Síntesis de 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-(metansulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo (B-2)

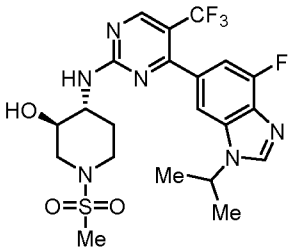
20 A una solución de 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (**B-1**) (200 mg, 0.586 mmoles) en THF (9.0 mL) y H_2O (4.5 mL) se agregó oxona (540 mg, 0.879 mmoles) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se combinó con una reacción paralela ejecutada de modo idéntico con 80 mg 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (**B-1**). La solución combinada se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-(metansulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo (**B-2**) (250 mg, rendimiento de 85%) como un sólido blanquecino, el cual se tomó sin purificación adicional. m/z (ESI) para ($C_{17}H_{16}FN_5OS$), 358.3 (M+H) $^+$.

Paso 3: Síntesis de 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-[[3R,4R]-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino]pirimidin-5-carbonitrilo (Ejemplo B1)

30 A una mezcla de 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-2-(metansulfonil)pirimidin-5-carbonitrilo (**B-2**) (120 mg, 0.336 mmoles) y (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) en THF (15.0 mL) se agregó Na_2CO_3 (71.2 mg, 0.672 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 12 h. El análisis de LCMS indicó el

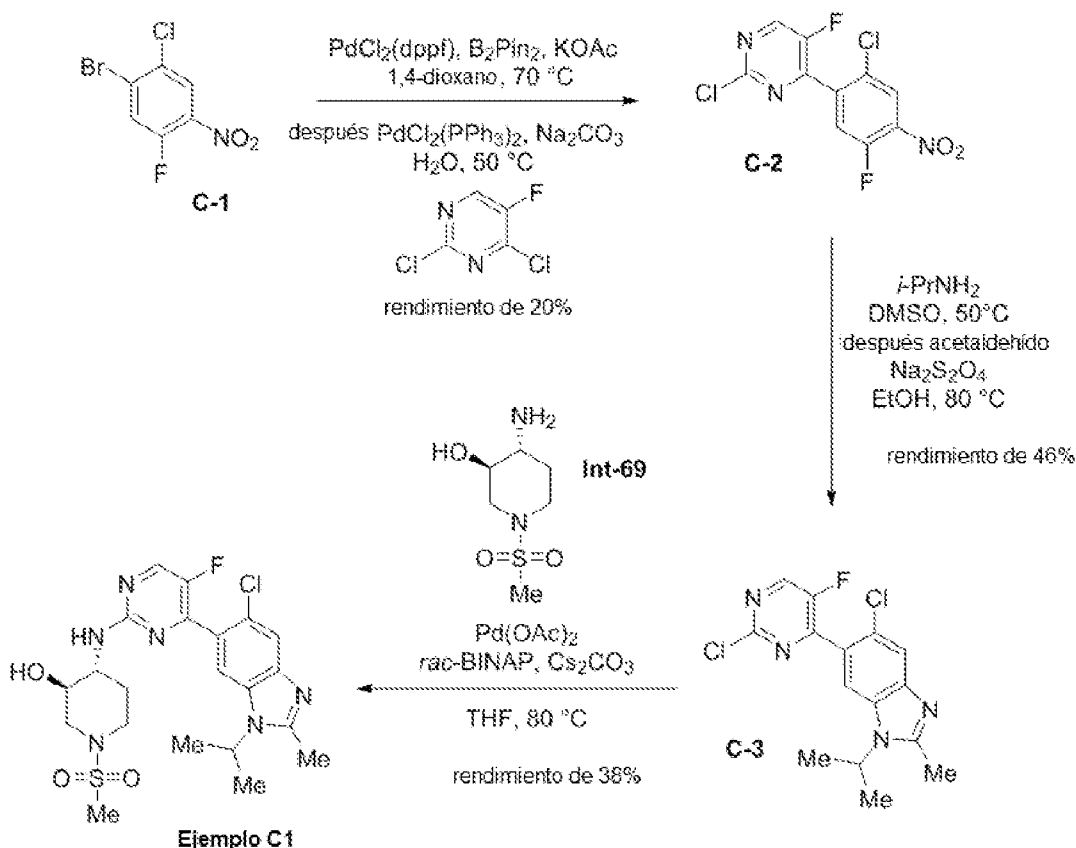
consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con H₂O (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, 10:1 DCM/MeOH, R_f = 0.55). El material se purificó además mediante HPLC preparativa con una columna C18 YMC-Actus Triart (de 150x30 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 8-48% (+ácido fórmico al 0.225%) para proporcionar 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]-2-
 5 {{{(3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino}pirimidin-5-carbonitrilo (**Ejemplo B1**) (50 mg, rendimiento de 31%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.47
 10 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 4H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 7H); *m/z* (ESI) para (C₂₃H₂₇FN₆O₃S), 488.1 (M+H)⁺.

El ejemplo de la siguiente tabla se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]-2-
 15 {{{(3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino}pirimidin-5-carbonitrilo (**Ejemplo B1**). El siguiente ejemplo se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
B2	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	516.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.79 (hept, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 7H)

Ejemplo C1 (Esquema C-1): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-({4-[5-cloro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol

Esquema C-1:



Paso 1: Síntesis de 2-cloro-4-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenil)-5-fluoropirimidina (C-2)

A una solución de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzene (**C-1**) (0.5 g, 1.97 mmoles) en 1,4-dioxano (10.0 mL) se agregó KOAc (579 mg, 5.9 mmoles) y B_2Pin_2 (749 mg, 2.95 mmoles). La mezcla se roció con N_2 y después se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. La mezcla se agitó a 70°C con irradiación por microondas durante 30 min. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con conversión al éster de boronato. A la mezcla se agregó 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina, Na_2CO_3 acuoso (2.0 M, 2.95 mL) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (80 mg, 0.1 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C con irradiación por microondas durante 2 h. El análisis de LCMS indicó el consumo del éster de boronato con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se combinó con una reacción paralela ejecutada de un modo idéntico con 100 mg 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzene (**C-1**). La mezcla combinada se dividió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró sobre SiO_2 . El material sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 40 g de SiO_2 , EtOAc/heptanos al 0-30%) para proporcionar 2-cloro-4-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenil)-5-fluoropirimidina (**C-2**) (120 mg, rendimiento de 20%) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H); m/z (ESI) para $(\text{C}_{10}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2)$, 304.7 (M+H) $^+$.

Paso 2: Síntesis de 5-cloro-6-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol (C-3)

Una mezcla de 2-cloro-4-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenil)-5-fluoropirimidina (**C-2**) (55 mg, 0.018 mmoles) y $i\text{-PrNH}_2$ (0.016 mL, 0.018 mmoles) en DMSO (1 mL) se agitó a 50°C con irradiación por microondas durante 1.5 h. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOH (0.5 mL) y se trató con acetaldehído (39.6 mg, 0.05 mL, 0.899 mmoles) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (156 mg, 0.899 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C por 16 h durante la noche. El análisis de LCMS indicó la formación de la masa de producto deseado. La mezcla se concentró para remover el EtOH. La solución restante en DMSO se agregó por goteo a NaHCO_3 saturado acuoso. Los sólidos amarillos resultantes se recolectaron mediante filtración y se lavaron con H_2O . Los sólidos se recogieron en DCM/MeOH y se concentraron para proporcionar 5-cloro-6-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol (**C-3**) (28 mg, rendimiento de 46%), el cual se tomó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.79 (spt, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). m/z (ESI) para $(\text{C}_{10}\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2)$, 304.7 (M+H) $^+$.

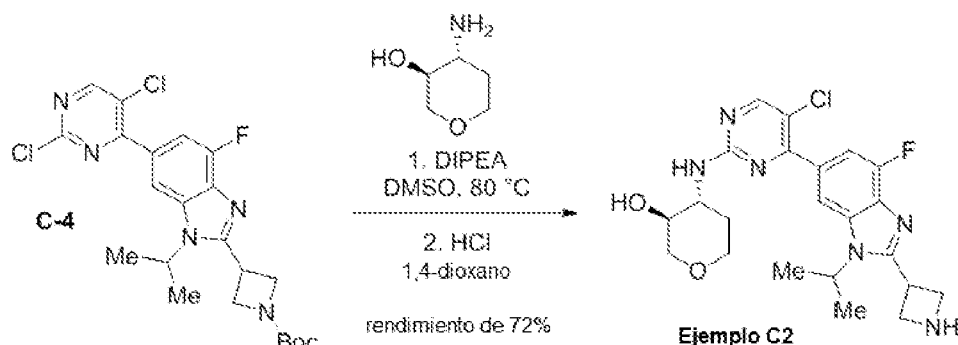
Paso 3: Síntesis de (3R,4R)-4-({4-[5-cloro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ejemplo C1)

A una solución de 5-cloro-6-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol (**C-3**) (28 mg, 0.083

mmoles) en THF (1.0 mL) se agregó (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) (24.1 mg, 0.124 mmoles) y Cs₂CO₃ (81 mg, 0.25 mmoles). La mezcla se roció con N₂ y después se agregó Pd(OAc)₂ (3.71 mg, 0.0165 mmoles) y *rac*-BINAP (10 mg, 0.0165 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante SFC preparativa con una columna de HA-morfolina (de 150x21.1 mm, 5 μm de tamaño de partícula, temperatura de la columna 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 10-50% con una tasa de flujo de 80 g/min. El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con una columna de 3-hidroxifenilo Nacalai Cosmosil (de 150x20 mm, 5 μm de tamaño de partícula, temperatura de la columna 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 12-50% con una tasa de flujo de 80 g/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-({4-[5-cloro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo C1**) (16 mg, rendimiento de 38%) como un sólido. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, 75 °C) δ 8.35 - 8.33 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 2.86 - 2.81 (m, 4H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 7H); cuatro protones oscurecidos por el pico de solvente residual; *m/z* (ESI) para (C₂₁H₂₆ClFN₆O₃S), 496.9 (M+H)⁺.

Ejemplo C2 (Esquema C-2): Preparación de 1,5-anhidro-3-({4-[2-(azetidin-3-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (Ref.)

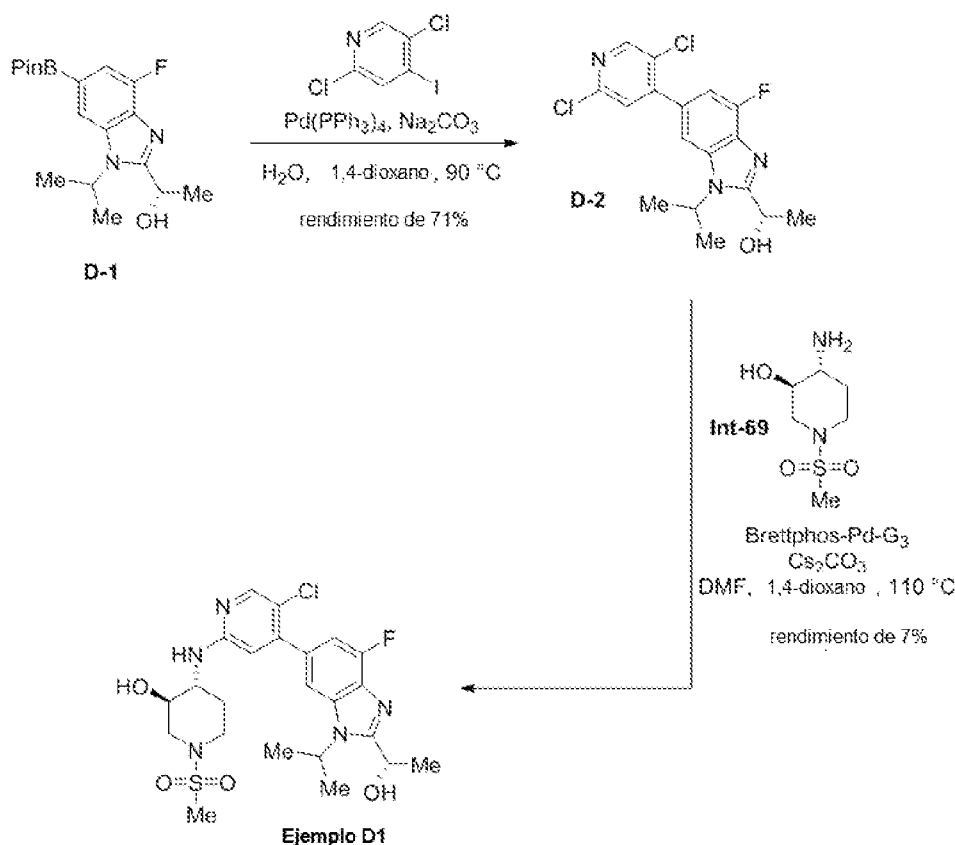
Esquema C-2:



Una solución de (**C-4**) (como se preparó en el **Ejemplo C1**, 155.0 mg, 0.22 mmoles), 3-amino-1,5-anhidro-2,3-dideoxi-D-*treo*-pentitol (49.8 mg, 0.324 mmoles) y DIPEA (126 mg, 0.173 mmoles, 0.973 mmoles) en DMSO (2 mL) se calentó a 80 °C por 16 h durante la noche. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se cargó directamente sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-100%). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se recogieron en DCM (5 mL) y se trataron con una solución de HCl (4.0 N en 1,4-dioxano, 1.0 mL). Después de 15 min, el análisis de LCMS mostró la conversión al producto deseado. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante SFC preparativa con una columna de IC ChiralPak (columna de 21x250 mm, 10 μm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 60% (+NH₃ 10 mM) con una tasa de flujo de 82 mL/min para proporcionar 1,5-anhidro-3-({4-[2-(azetidin-3-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]-5-cloropirimidin-2-il}amino)-2,3-dideoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo de Ref. C2**) (72 mg, rendimiento de 72%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.92 - 3.77 (m, 5H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 7H); *m/z* (ESI) para (C₂₂H₂₆ClFN₆O₂), 461.1 (M+H)⁺.

Ejemplo D1 (Esquema D-1): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il}piridin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ref.)

Esquema D-1:



Paso 1: Síntesis de (1S)-1-[6-(2,5-dicloropiridin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (D-2):

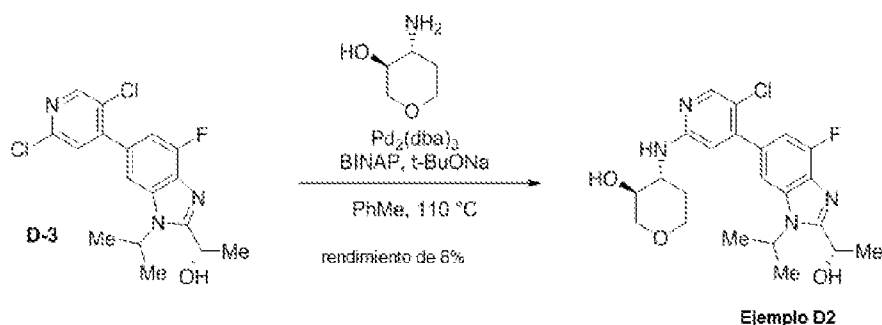
A una solución de (1S)-1-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**D-1**) (Preparado como en el **Ejemplo A1**, 650 mg, 1.87 mmoles) en H₂O (2.0 mL) y 1,4-dioxano (7.0 mL) se agregó 2,5-dicloro-4-yodopiridina (562 mg, 2.05 mmoles), Na₂CO₃ (396 mg, 3.73 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (216 mg, 0.187 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C bajo una atmósfera de N₂. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 40 g de SiO₂, 2:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar (1S)-1-[6-(2,5-dicloropiridin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**D-2**) (490 mg, rendimiento de 71%) como un sólido amarillo claro. *m/z* (ESI⁺) para (C₁₇H₁₆Cl₂FN₃O), 368.0 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxi-etil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]piridin-2-il)amino]-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (Ejemplo de Ref. D1):

Una mezcla heterogénea de (1S)-1-[6-(2,5-dicloropiridin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**D-2**) (390 mg, 1.06 mmoles), (3R,4R)-4-amino-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Int-69**) (411 mg, 2.12 mmoles), Cs₂CO₃ (1.04 g, 3.18 mmoles) y Brettphos-Pd-G3 (96 mg, 0.106 mmoles) en 1,4-dioxano (4.0 mL) y DMF (2.0 mL) se roció con N₂ durante 3 min y después se agitó a 110 °C durante 4 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se filtró y concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 40 g de SiO₂, MeOH/EtOAc al 0-15%) y después se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa con una columna C18 Xtimate (250x80 mm, 10 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 30-50% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min. El análisis de HPLC encontró cierta erosión de enantiopureza (93% de ee). El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa quiral con una columna AD-H Diacel Chiralpak (de 250x30 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con IPA/CO₂ al 45% (+NH₃ al 0.1%) con una tasa de flujo de 50 mL/min para proporcionar (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxi-etil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]piridin-2-il)amino]-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol (**Ejemplo de Ref. D1**) (40.1 mg, rendimiento de 7%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 7.99 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.59 - 1.4 (m, 10H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₃H₂₉ClFN₅O₄S), 525.8 (M+H)⁺.

Ejemplo D2 (Esquema D-2): Preparación de 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxi-etil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]piridin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (Ref.)

Esquema D-2:



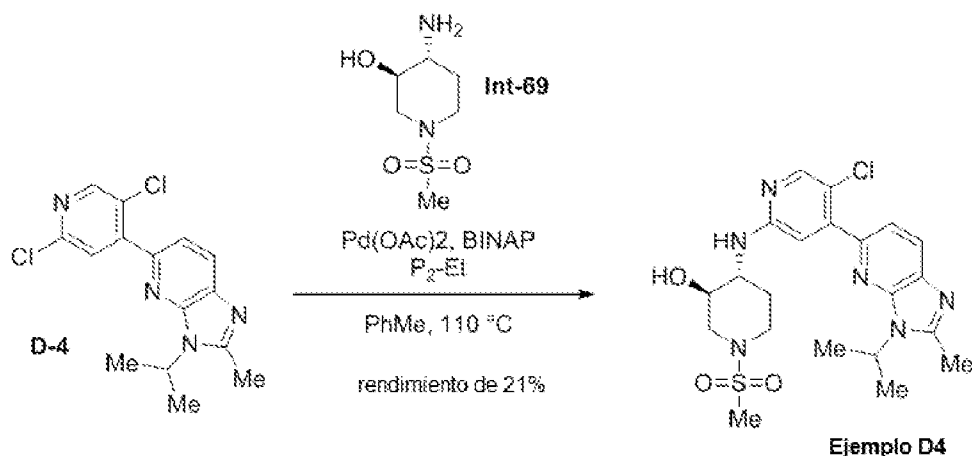
Una suspensión de (1S)-1-[6-(2,5-dicloropiridin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]etan-1-ol (**D-3**) (como se preparó en el **Ejemplo D1**, 680 mg, 1.85 mmoles), 3-amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (324 mg, 2.77 mmoles), BINAP (92 mg, 0.148 mmoles), t-BuONa (532 mg, 5.54 mmoles) y Pd₂(dba)₃ (84.6 mg, 0.092 mmoles) en PhMe (15.0 mL) se roció con N₂ durante 3 min y después se agitó a 110 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 40 g de SiO₂, MeOH/EtOAc al 0-20%). El material se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa con una columna C18 Xtimate (250x80 mm, 10 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 30-50% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]piridin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo de Ref. D2**) (67 mg, rendimiento de 8%) como un sólido blanco ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.24 - 5.01 (m, 3H), 3.84 - 3.71 (m, 3H), 3.08 (dd, *J* = 9.5, 10.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 9H), 1.44 - 1.33 (m, 1H); dos hidrógenos oscurecidos por el pico de solvente residual; *m/z* (ESI⁺) para (C₂₂H₂₆ClFN₄O₃), 449.1 (M+H)⁺.

El ejemplo de la siguiente tabla se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]piridin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo de Ref. D2**). El siguiente ejemplo se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
D3 (Ref.)	(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1<i>R</i>)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]piridin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	525.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 6.83 (br d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.04 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 9H), 1.49 - 1.33 (m, 1H)

Ejemplo D4 (Esquema D-3): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-[(5-cloro-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]piridin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ref.)

Esquema D-3:



A una solución de (**D-4**) (Preparado como en el **Ejemplo D1**, 78 mg, 0.24 mmoles), (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**) (41 mg, 0.27 mmoles), Pd(OAc)₂ (3.4 mg, 0.015 mmoles) y *rac*-BINAP (9.45 mg, 0.03 mmoles) se agregó fosfaceno base P₂-Et para proporcionar una solución de reacción naranja brillante. La mezcla se roció con N₂ y después se agitó a 110 °C por 16 h durante la noche. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante SFC preparativa con una columna de HASP ZymorSFER (de 150x21.1 mm, 5 µm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 12-50% con una tasa de flujo de 80 g/min. El material se purificó mediante HPLC preparativa con una columna C18 Fenomenex Gemini-NX (150x21 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 15-70% (+NH₄OAc 10 mM) con una tasa de flujo de 40 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-((5-cloro-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]piridin-2-il)amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo de Ref. D4**) (20 mg, rendimiento de 21%) como un sólido. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28 – 5.24 (m, 1H), 4.82 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 3.49 – 3.44 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 4H), 2.72 (dd, *J* = 11.4, 8.7 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 1.67 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 6H), 1.48 – 1.40 (m, 1H); *m/z* (APCI+) para (C₂₁H₂₇ClN₆O₃S), 478.9 (M+H)⁺.

El ejemplo de la siguiente tabla se sintetizó de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (3*R*,4*R*)-4-((5-cloro-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]piridin-2-il)amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo de Ref. D4**). El siguiente ejemplo se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
D5 (Ref.)	1,5-anhidro-3-((5-cloro-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-3<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-5-il]piridin-2-il)amino)-2,3-didesoxi-D-<i>treo</i>-pentitol	402.1 [M+H] ⁺ (APCI)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.06 (br. s, 1H), 4.81 (hept, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 3H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.05 – 2.01 (m, 1H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.3 Hz, 6H), 1.44 – 1.36 (m, 1H) dos protones oscurecidos por el pico de solvente residual

Ejemplo D6 (Esquema D-4): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-[[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1*H*-bencimidazol-6-il)-5-cloropiridin-2-il]amino]piperidin-3-ol (Ref.)

Esquema D-4:

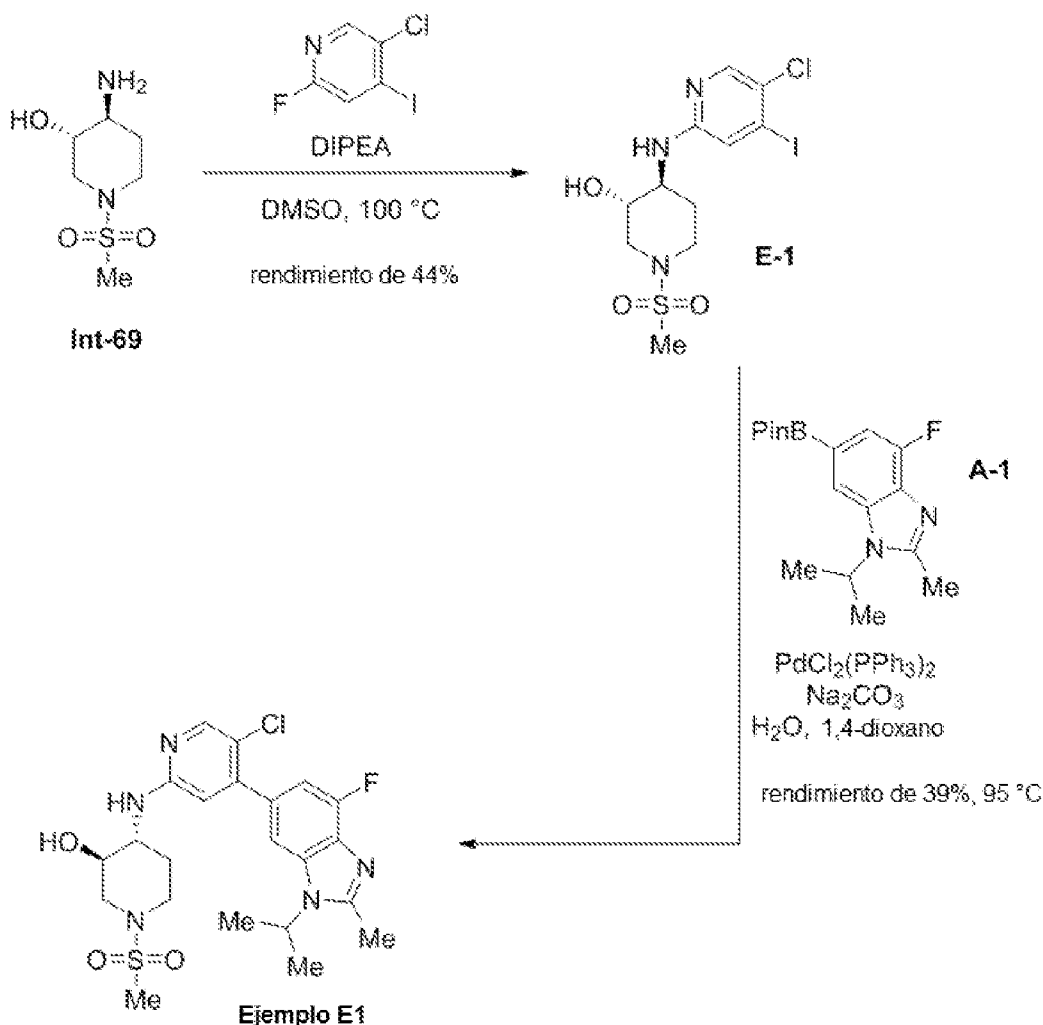


5 A una solución de (3*R*,4*R*)-4-[[4-(1-ter-butyl-4-fluoro-1*H*-benzimidazol-6-il)-5-cloropiridin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**D-5**) (Preparado como en el **Ejemplo D1**, 3.4 g, 5.9 mmoles) en DCM (20.0 mL) se agregó una solución de HCl (1.0 M en EtOAc, 50 mL). Después de 18 h, el análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se concentró hasta sequedad. El sólido se recogió en H₂O (50 mL) y se lavó con EtOAc (50 mL). La capa acuosa se liofilizó para proporcionar la sal del ácido clorhídrico de (3*R*,4*R*)-4-[[4-(1-ter-butyl-4-fluoro-1*H*-benzimidazol-6-il)-5-cloropiridin-2-il]amino]piperidin-3-ol (**Ejemplo de Ref. D6**) (2.7 g, rendimiento de 99%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.35 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.17 (td, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 10H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₁H₂₅ClFN₅O), 418.2 (M+H)⁺.

10

Ejemplo E1 (Esquema E-1): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-[[5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1*H*-benzimidazol-6-il}piridin-2-il]amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ref.)

Esquema E-1:



Paso 1: Síntesis de (1S)-1-[6-(2,5-dicloropiridin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (E-1):

Una solución de 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (200 mg, 0.78 mmoles), (3S,4S)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Int-69) (181 mg, 0.93 mmoles) y DIPEA (301 mg, 0.415 mL, 2.33 mmoles) en DMSO (3.9 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se cargó directamente sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 12 g de SiO₂, EtOAc/heptanos al 0-100%) para proporcionar (3S,4S)-4-[(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (E-1) (147 mg, rendimiento de 44%) como una goma. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.85 – 4.73 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.44 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 1H); m/z (ESI+) para (C₁₁H₁₅ClIN₃O₃S), 431.8 (M+H)⁺.

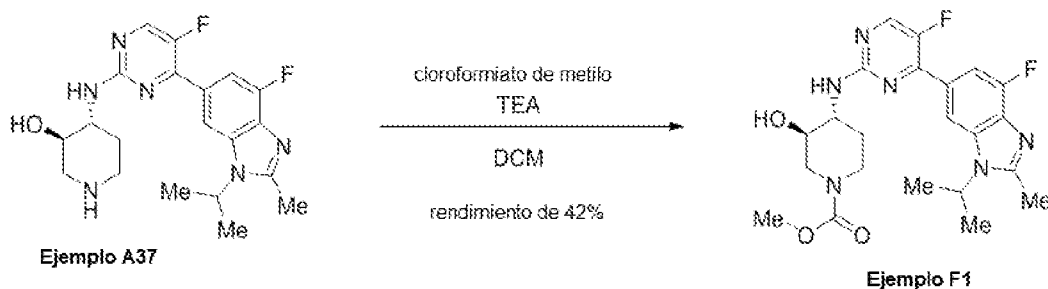
Paso 2: Síntesis de (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]piridin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ejemplo de Ref. E1):

A una solución de (3S,4S)-4-[(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (E-1) (147 mg, 0.341 mmoles) en 1,4-dioxano (4.7 mL) se agregó 4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol (A-1) (108 mg, 0.341 mmoles), Na₂CO₃ acuoso (2.0 M, 0.51 mL), PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0.017 mmoles) y H₂O (0.4 mL). La mezcla se agitó a 95 °C durante 5 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El material se purificó mediante SFC preparativa con una columna de DFC-B DCPak (de 150x21.2 mm, 5 µm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 35 °C), que se eluyó con MeOH/CO₂ al 25-35% con una tasa de flujo de 62 mL/min para proporcionar (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1S)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]piridin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (Ejemplo de Ref. E1) (66 mg, rendimiento de 39%) como un sólido blanco. ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.29 (br. s, 1H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 2.95

– 2.87 (m, 4H), 2.74 – 2.68 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.14 – 2.09 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.46 – 1.39 (m, 1H); m/z (APCI) para ($C_{22}H_{27}ClFN_5O_3S$), 495.9 ($M+H$)⁺.

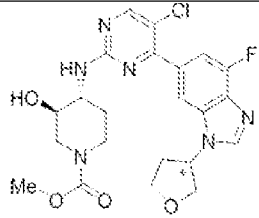
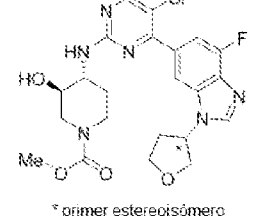
Ejemplo F1 (Esquema F-1): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo

5 **Esquema F-1:**



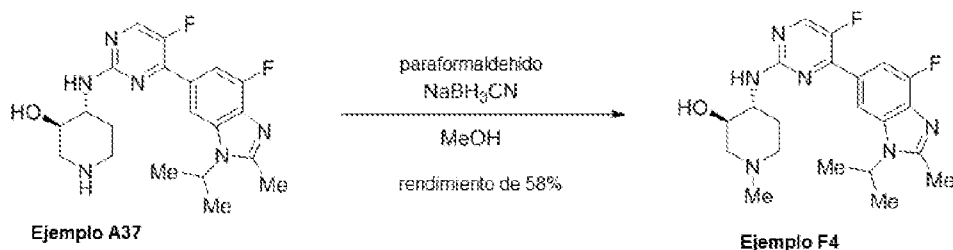
A una solución de (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)piperidin-3-ol (**Ejemplo A37**) (Preparado como en el Esquema A-1, 50 mg, 0.12 mmoles) y TEA (18.9 mg, 0.186 mmoles) en DCM (3.0 mL) a 0 °C se agregó por goteo cloroformiato de metilo (11.7 mg, 0.124 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución se concentró. El residuo se dividió entre H₂O (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se combinó con un segundo lote obtenido de una reacción paralela run de modo idéntico con 50 mg de (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)piperidin-3-ol (**Ejemplo A37**). La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa con una columna DuraShell (de 150x25 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 22-72% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo (**Ejemplo F1**) (48 mg, rendimiento de 42%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.61 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.08 - 3.75 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.01 - 2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.45 - 1.30 (m, 1H); m/z (ESI) para ($C_{22}H_{26}F_2N_6O_3$), 461.4 ($M+H$)⁺.

Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de metilo (**Ejemplo F1**). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar. Si es necesario, la separación de los enantiómeros se llevó a cabo bajo procedimientos estándar conocidos en la técnica, tal como SFC o HPLC quiral, para producir enantiómeros simples.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F2	 * segundo estereoisómero de elución (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(oxolan-3-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxi piperidin-1-carboxilato de metilo	491.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.39 (m, 2H), 8.08 – 7.90 (m, 1H), 7.57 – 7.36 (m, 2H), 5.41 – 5.30 (m, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.19 – 3.77 (m, 7H), 3.59 (s, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.02 – 2.64 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 1H), 1.43 – 1.29 (m, 1H); [α] _D ²⁰ = -28.8 (c=1.0, MeOH)
F3	 * primer estereoisómero de elución (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(oxolan-3-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxi piperidin-1-carboxilato de metilo	491.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 – 8.40 (m, 2H), 8.05 – 7.91 (m, 1H), 7.56 – 7.37 (m, 2H), 5.39 – 5.31 (m, 1H), 5.16 – 5.04 (m, 1H), 4.19 – 3.76 (m, 7H), 3.59 (s, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.00 – 2.64 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 1H); [α] _D ²⁰ = -4.9 (c=1.0, MeOH)

Ejemplo F4 (Esquema F-2): Preparación de (3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-metilpiperidin-3-ol

Esquema F-2:



5

A una solución de (3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)piperidin-3-ol (**Ejemplo A37**) (Preparado como en el Esquema A-1, 50 mg, 0.12 mmoles) en MeOH (3 mL) se agregó paraformaldehído (100 mg, 1.11 mmoles) y NaBH₃CN (100 mg, 1.59 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución se filtró y el filtrado se combinó con una de reacción paralela ejecutada de un modo idéntico con 50 mg (3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-metilpiperidin-3-ol (**Ejemplo A37**) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna C18 Agela Durashell (de 150x20 mm, 5 μm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 0-38% (ácido fórmico al 0.225%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar (la sal de ácido fórmico de (3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-metilpiperidin-3-ol (**Ejemplo F4**) (60.2 mg, rendimiento de 58%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.22 – 4.57 (m, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 – 1.85 (m, 3H), 1.64 – 1.42 (m, 7H); *m/z*

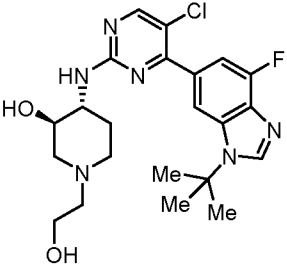
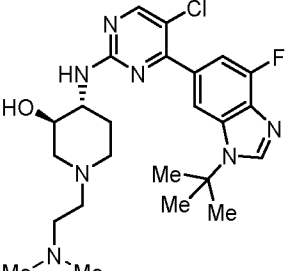
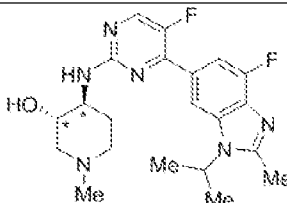
10

15

(ESI) para (C₂₁H₂₆F₂N₆O), 417.1 (M+H)⁺.

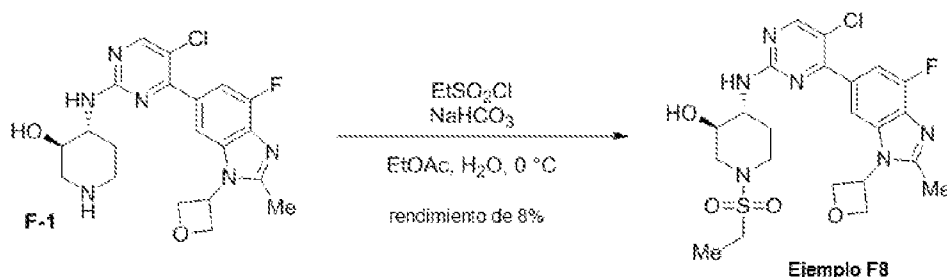
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-metilpiperidin-3-ol (**Ejemplo F4**). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

5

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F5 (Ref.)	 Sal de ácido fórmico de (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il]amino)-1-(2-hidroxietil)piperidin-3-ol	463.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 – 8.35 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.92 – 2.70 (m, 2H), 2.48 – 2.30 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 10H); un protón oscurecido por el pico de solvente residual
F6 (Ref.)	 Sal de ácido fórmico de (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il]amino)-1-[2-(dimetilamino)etil]piperidin-3-ol	490.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.37 – 8.31 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 3H), 2.65 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.27 – 2.07 (m, 3H), 1.82 (s, 9H), 1.68 – 1.54 (m, 1H)
F7	 * segundo estereoisómero de elución (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol	417.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41–8.42 (m, 1H), 8.17 (s, 1 H), 7.60–7.63 (m, 1H), 7.06–7.07 (m, 1H), 4.85–4.79 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (br m, 2H), 2.91–2.88 (m, 1H), 2.73–2.70 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 – 1.75 (m, 3H), 1.59–1.62 (m, 6H), 1.51–1.40 (m, 1H); [α] _D ²⁰ = 15.4 (c=041, CHCl ₃)

Ejemplo F8 (Esquema F-3): Preparación de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(etansulfonyl)piperidin-3-ol

Esquema F-3:

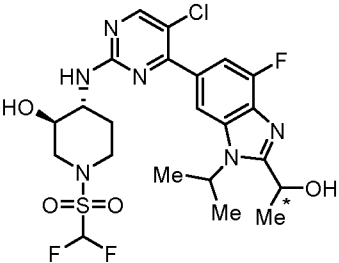
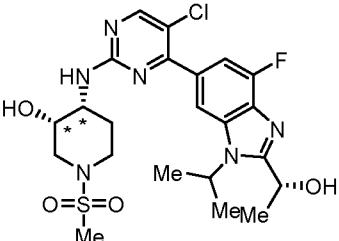
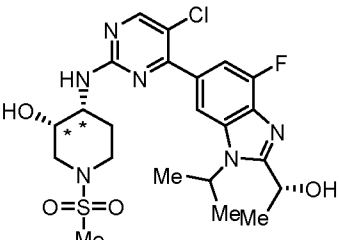
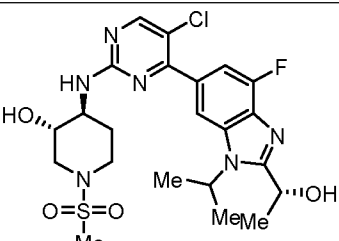


Una mezcla de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)piperidin-3-ol (**F-1**) (Preparado como en el Esquema A-1, 70 mg, 0.152 mmoles) y NaHCO₃ (204 mg, 2.43 mmoles) en EtOAc (1.0 mL) y H₂O (1.0 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de cloruro de etansulfonilo 20.8 mg, 0.162 mmoles) en EtOAc (1.0 mL) se agregó por goteo durante un período de 10 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 16 h. análisis de LMCS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. Las capas de reacción se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna DuraShell (150x25 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 28-48% (+0.05% NH₄OH) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(etansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo F8**) (7 mg, rendimiento de 8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (br. s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 – 7.55 (br. m, 1H), 5.81 – 5.72 (m, 1H), 5.30 – 5.25 (m, 2H), 5.22 – 5.17 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (m, 3H); *m/z* (ESI) para (C₂₂H₂₆ClFN₆O₄S), 525.3 (M+H)⁺.

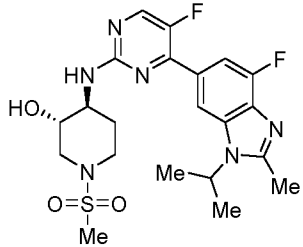
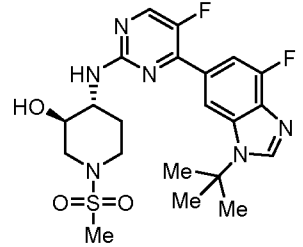
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de (3*R*,4*R*)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(etansulfonil)piperidin-3-ol (**Ejemplo F8**). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar. Si es necesario, la separación de los enantiómeros se llevó a cabo bajo los procedimientos estándar conocidos en la técnica, tal como SFC o HPLC quiral, para producir enantiómeros simples.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F9	(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(1-hidroxietil)-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(difluorometansulfonil)piperidin-3-ol	563.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (br d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.52 (m, 1H), 5.34 (td, <i>J</i> = 6.9, 14.0 Hz, 1H), 5.23 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 3.85 (br d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.72 (dt, <i>J</i> = 4.7, 9.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 9.5, 12.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 10H), 0.92 (br t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H); [α] _D ²² = -8.3 (c=0.1, MeOH)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F10	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-((5-cloro-4-[4-fluoro-2-(1-hidroxi-etil)-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino)-1-(difluorometansulfonil)piperidin-3-ol	584.9 [M+Na] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 1H), 6.90 - 6.48 (m, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 5.24 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (br d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.72 (td, <i>J</i> = 4.6, 9.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 9H), 1.68 - 1.62 (m, 1H); [α] _D ²² = -25.6 (c=0.1, MeOH)
F11	 (3<i>S</i>,4<i>R</i>)-(rel)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1<i>R</i>)-1-hidroxi-etil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	526.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 5.23 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.14 (br d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.05 (dt, <i>J</i> = 3.0, 12.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (br d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 9H)
F12	 (3<i>S</i>,4<i>R</i>)-(rel)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1<i>R</i>)-1-hidroxi-etil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	526.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 5.34 (m, <i>J</i> = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 5.23 (m, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.95 (m, <i>J</i> = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.76 (m, <i>J</i> = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 10H)
F13	 (3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(1<i>R</i>)-1-hidroxi-etil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il)amino]-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	526.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 5.34 (m, <i>J</i> = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 5.23 (m, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.84 (m, <i>J</i> = 1.7, 4.6, 11.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 10H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F14	 (3S,4S)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol	481.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (br d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.22 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.22 (br d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.61 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.49 (br s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.09 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.52 (br s, 1H).
F15	 (3R,4R)-4-{{4-[(1-ter-butil-4-fluoro-1H-bencimidazol-6-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-1-(metansulfonyl)piperidin-3-ol	481.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 - 8.34 (m, 2H), 8.21 (br. s., 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (dt, <i>J</i> = 2.6, 11.7 Hz, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.53 - 1.42 (m, 1H)

Ejemplo F16 (Esquema F-4): Preparación de 1-[(3R,4R)-4-{{5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino}-3-hidroxipiperidin-1-il]etan-1-ona

5 Esquema F-4:

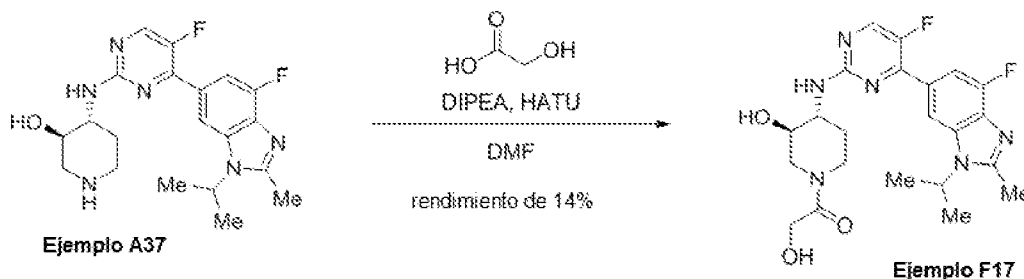


A una solución en agitación de trifluoroacetato de (3R,4R)-4-{{5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)piperidin-3-ol (**Ejemplo A37**) (300 mg, 0.581 mmoles) y trietilamina (226 mg, 0.31 mL, 2.24 mmoles) en DCM (5 mL) se agregó Ac₂O (152 mg, 0.14 mL, 1.49 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirse con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante HPLC preparativa con una columna C18 Agela Durashell (de 150x25 mm, 5 μm de tamaño de partícula, temperatura de la columna de 25 °C), que se eluyó con 15-55% MeCN/H₂O (+0.05% NH₄OH) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1-[(3R,4R)-4-{{5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino}-3-hidroxipiperidin-1-il]etan-1-ona (**Ejemplo F16**) (22.0 mg, rendimiento de 9%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.61 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 3.18 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.01 (br d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 1.59 (br d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.36 (br d, *J* = 14.1 Hz, 1H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₂H₂₆F₂N₆O₂), 445.4 (M+H)⁺.

Ejemplo F17 (Esquema F-5): Preparación de 1-[(3R,4R)-4-{{5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-

bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-hidroxietan-1-ona

Esquema F-5:

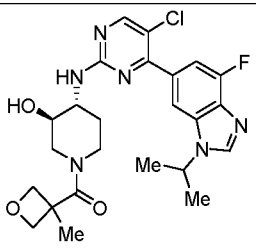
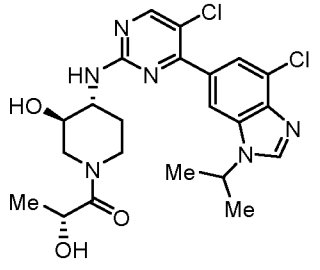
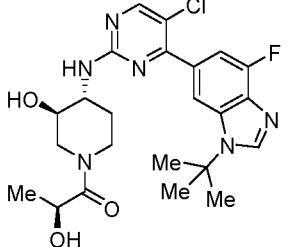


Al trifluoroacetato de (3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino)piperidin-3-ol (**Ejemplo A37**) (50 mg, 0.12 mmoles) y ácido glicólico (9.45 mg, 0.124 mmoles) en DMF (4.0 mL) se les agregó DIPEA (48.2 mg, 0.373 mmoles) y HATU (70.9 mg, 0.186 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de reacción se lavó con H₂O (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna DuraShell (150x25 mm, 5 μm de tamaño de partícula), que se eluyó con 12-52% MeCN/H₂O (+0.05% NH₄OH) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1-[(3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-hidroxietan-1-ona (**Ejemplo F17**) (8 mg, rendimiento de 14%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.62 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 4.8, 9.3 Hz, 1H), 4.83 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.33 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.73 - 3.40 (m, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.48 - 1.33 (m, 1H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₂H₂₆F₂N₆O₃), 461.3 (M+H)⁺.

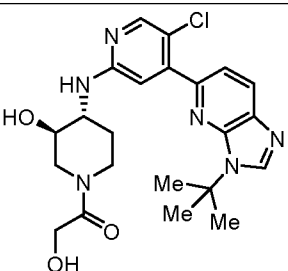
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 1-[(3*R*,4*R*)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-hidroxietan-1-ona (**Ejemplo F17**). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F18 (Ref.)	[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino)-3-hidroxipiperidin-1-il](oxetan-3-il)metanona	488.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.76 - 4.58 (m, 4H), 4.41 - 3.95 (m, 4H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.10 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.34-1.32 (m, 1H)

(continuación)

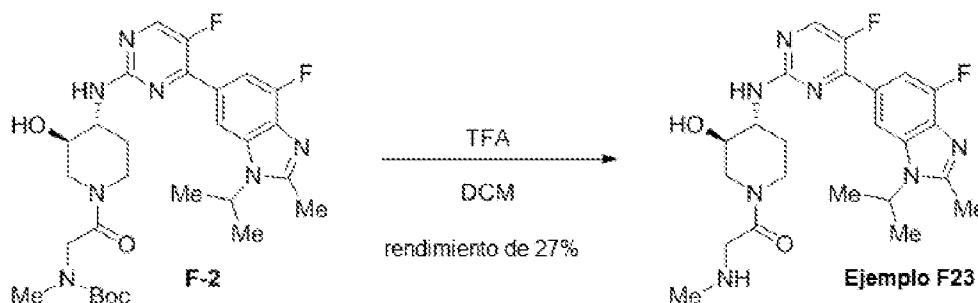
Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F19 (Ref.)	 [(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1- (propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-il](3-metiloxetan-3-il)metanona	502.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.64 - 7.35 (m, 2H), 5.26 - 5.12 (m, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 3H), 4.38 - 4.07 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 6H), 1.44 - 1.30 (m, 1H)
F20	 (2<i>R</i>)-1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-cloro-1- (propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-hidroxipropan-1-ona	515.1 [M+Na] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.15 (br d, <i>J</i> = 30.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.77 (m, 2H), 4.51 - 3.80 (m, 5H), 3.18 - 2.83 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.49 - 1.26 (m, 2H), 1.18 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.5 Hz, 3H)
F21	 (2<i>S</i>)-1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-hidroxipropan-1-ona	490.9 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 2H), 8.29 - 7.90 (m, 1H), 7.72 - 7.12 (m, 2H), 5.13 (br s, 1H), 4.96 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.13 (m, 2H), 4.09 - 3.84 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.17 - 2.76 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.74 (s, 9H), 1.51 - 1.27 (m, 1H), 1.19 (br t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F22	 1-[(3R,4R)-4-[[4-(3-ter-butyl-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-yl)-5-chloropiridin-2-yl]amino]-3-hidroxi piperidin-1-yl]-2-hidroxi etan-1-ona	459.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.20 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.20 (m, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 5.20 (dd, <i>J</i> = 4.7, 11.2 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 3.87 (br d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.19 (br t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 9H), 1.37 - 1.27 (m, 1H)

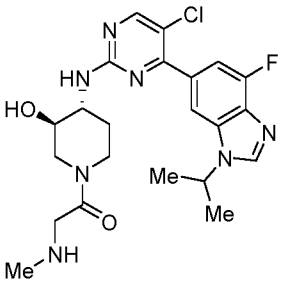
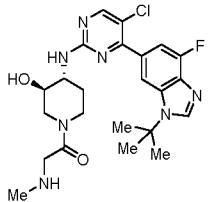
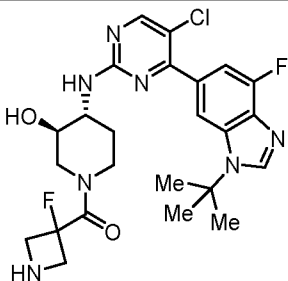
Ejemplo F23 (Esquema F-6): Preparación de 1-[(3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxi piperidin-1-yl]-2-(metilamino)etan-1-ona

5 **Esquema F-6:**

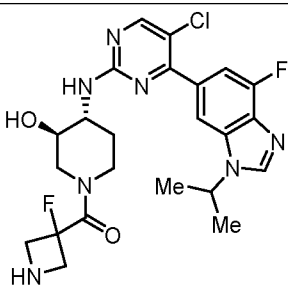
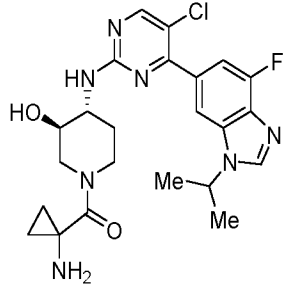
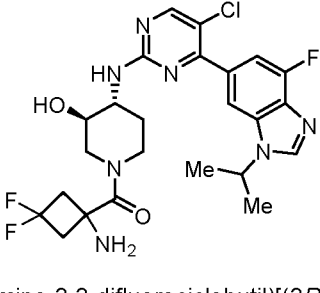


A una solución de (**F-2**) (preparada como en el **Ejemplo F17**, 160 mg, 0.279) en DCM (10.0 mL) y TFA (10.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución de la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en MeOH (5 mL) y se trató con NH₃·H₂O para ajustar a pH ~7-8. La solución se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna DuraShell (de 150x25 mm, 5 μm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 22-42% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1-[(3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxi piperidin-1-yl]-2-(metilamino)etan-1-ona (**Ejemplo F23**) (35.2 mg, rendimiento de 27%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.61 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 1H), 5.10 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (td, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.65 (m, 3H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 3.26 - 2.98 (m, 3H), 2.70 - 2.53 (m, 4H), 2.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.02 (br s, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.29 (m, 1H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₃H₂₉F₂N₇O₂), 474.5 (M+H)⁺.

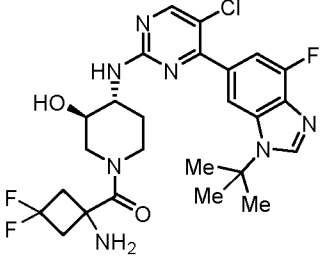
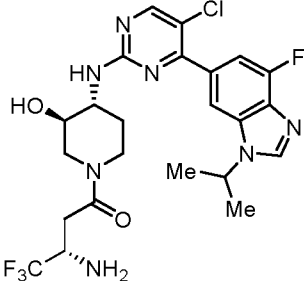
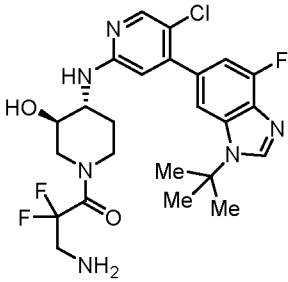
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 1-[(3R,4R)-4-({5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxi piperidin-1-yl]-2-(metilamino)etan-1-ona (**Ejemplo F23**). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar. Si es necesario, la separación de los enantiómeros se llevó a cabo bajo procedimientos estándar conocidos en la técnica, tal como SFC o HPLC quiral, para producir enantiómeros simples.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F24	 1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-(metilamino)etan-1-ona	476.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.61 - 7.36 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.82 (td, <i>J</i> = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 4.35 (br d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 4.04 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (br d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.58 (br t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.38 (br d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H)
F25	 1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-(metilamino)etan-1-ona	512.2 [M+Na] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 9.43 - 9.31 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.77 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.46 - 3.98 (m, 4H), 3.85 - 3.56 (m, 2H), 3.32 - 2.82 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 3H), 2.15 - 2.14 (m, 1H), 1.84 (s, 9H), 1.60 - 1.59 (m, 1H)
F26 (Ref.)	 [(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-[[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il](3-fluoroazetidin-3-il)metanona	520.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42 - 8.17 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.40 - 3.88 (m, 4H), 3.84 - 3.45 (m, 4H), 3.15 - 2.67 (m, 2H), 2.09 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.50 - 1.36 (m, 1H)

(continuación)

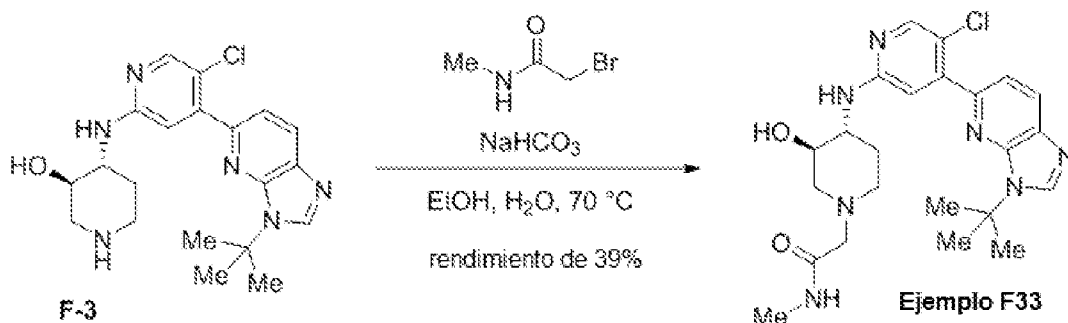
Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F27 (Ref.)	 [(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-il](3-fluoroazetidin-3-il)metanona	506.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.55 – 7.04 (m, 2H), 5.13 (dd, <i>J</i> = 21.1, 4.8 Hz, 1H), 4.75 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.27 – 3.74 (m, 4H), 3.70 – 3.35 (m, 4H), 3.09 – 2.62 (m, 2H), 1.96 (br s, <i>J</i> = 33.6 Hz, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.43 – 1.23 (m, 1H)
F28 (Ref.)	 (1-aminociclopropil)[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]metanona	488.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.59 – 7.21 (m, 2H), 5.20 (br s, 1H), 4.82 (td, <i>J</i> = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 4.25 (br d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.17 – 3.94 (m, 1H), 3.88 (br dd, <i>J</i> = 3.2, 8.1 Hz, 1H), 3.49 (br d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.37 – 2.19 (m, 2H), 1.97 (br s, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 1.46 – 1.24 (m, 1H), 0.79 (br s, 2H), 0.71 – 0.53 (m, 2H)
F29 (Ref.)	 (1-amino-3,3-difluorociclobutil)[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]metanona	538.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.56 – 7.32 (m, 2H), 5.18 (d, <i>J</i> = 70.6 Hz, 1H), 4.83 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.42 – 3.76 (m, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> = 65.9 Hz, 1H), 3.25 – 2.92 (m, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 3H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.52 – 1.30 (m, 1H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
F30 (Ref.)	 (1-amino-3,3-difluorociclobutil)[(3R,4R)-4-[[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1H-benzimidazol-6-il)-5-cloropirimidin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il]metanona	552.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.43 (m, 4H), 3.16 – 3.04 (m, 3H), 2.75 – 2.37 (m, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.48 (s, 1H)
F31	 (3S)-3-amino-1-[(3R,4R)-4-[(5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino)-3-hidroxipiperidin-1-il]-4,4,4-trifluorobutan-1-ona	544.0 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.41 – 8.28 (m, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.65 – 7.26 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 4.7, 12.5 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 4.40 – 3.28 (m, 5H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 1.89 (br s, 3H), 2.02 – 1.79 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.36 – 1.21 (m, 1H)
F32	 3-amino-1-[(3R,4R)-4-[[4-(1-ter-butil-4-fluoro-1H-benzimidazol-6-il)-5-cloropiridin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-difluoropropan-1-ona	525.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 2H), 3.99 – 3.80 (m, 2H), 3.46 (br s, 2H), 3.23 – 2.96 (m, 4H), 2.11 (br t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.39 – 1.23 (m, 1H)

Ejemplo F33 (Esquema F-7): Preparación de 2-[(3R,4R)-4-[[4-(3-ter-butil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-cloropiridin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il]-*N*-metilacetamida (Ref.)

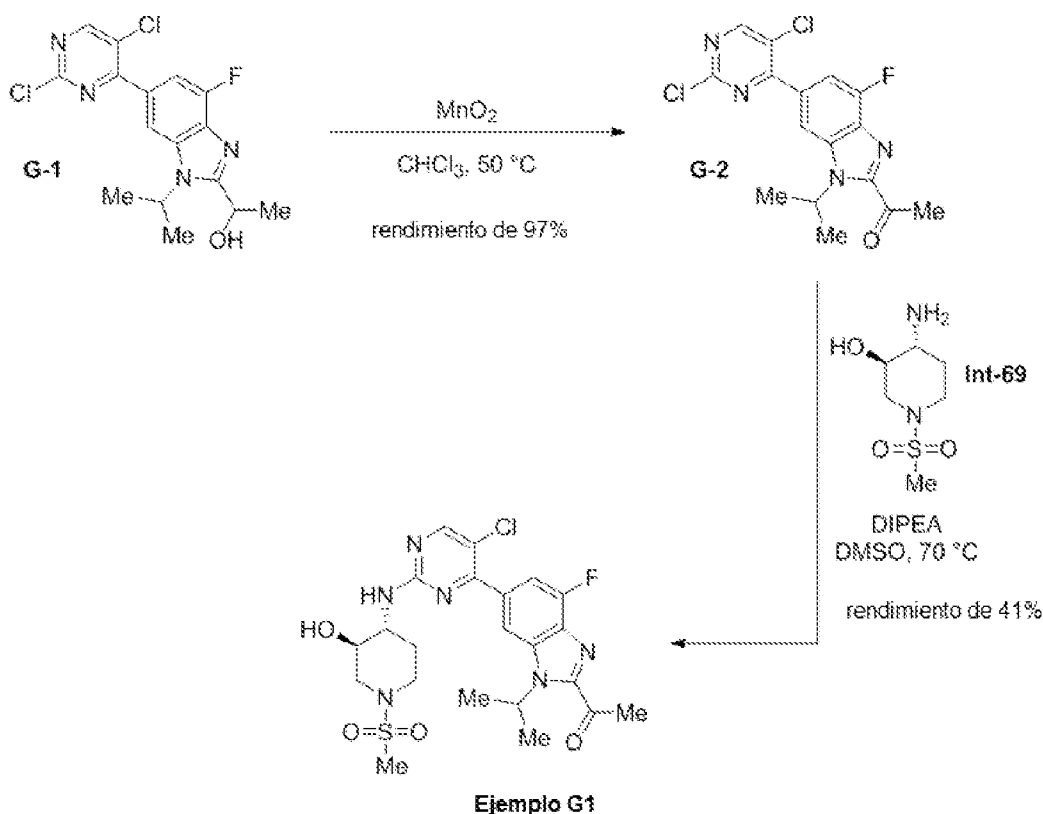
5 Esquema F-7:



A una solución de (3*R*,4*R*)-4-[[4-(3-ter-butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-cloropiridin-2-il]amino]piperidin-3-ol (Preparado como en el **Ejemplo D3**, 100 mg, 0.249 mmoles) en EtOH (6.0 mL) se agregó 2-bromo-*N*-metilacetamida (56.7 mg, 0.374 mmoles) y una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (3.0 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. El análisis de TLC (1:3 MeOH/EtOAc) indicó el consumo del material de partida. La mezcla se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna DuraShell (150x25 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 21-41% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 2-[(3*R*,4*R*)-4-[[4-(3-ter-butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)-5-cloropiridin-2-il]amino]-3-hidroxipiperidin-1-il]-*N*-metilacetamida (**Ejemplo de Ref. F33**) (45.5 mg, rendimiento de 39%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 4.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.68 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.80 (s, 9H), 1.50 - 1.39 (m, 1H); *m/z* (ESI+) para (C₂₃H₃₀ClN₇O₂), 472.2 (M+H)⁺.

Ejemplo G1 (Esquema G-1): 1-[6-(5-cloro-2-[(3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino]pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (Ref.)

Esquema G-1:



Paso 1: Síntesis de 1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (G-

2)

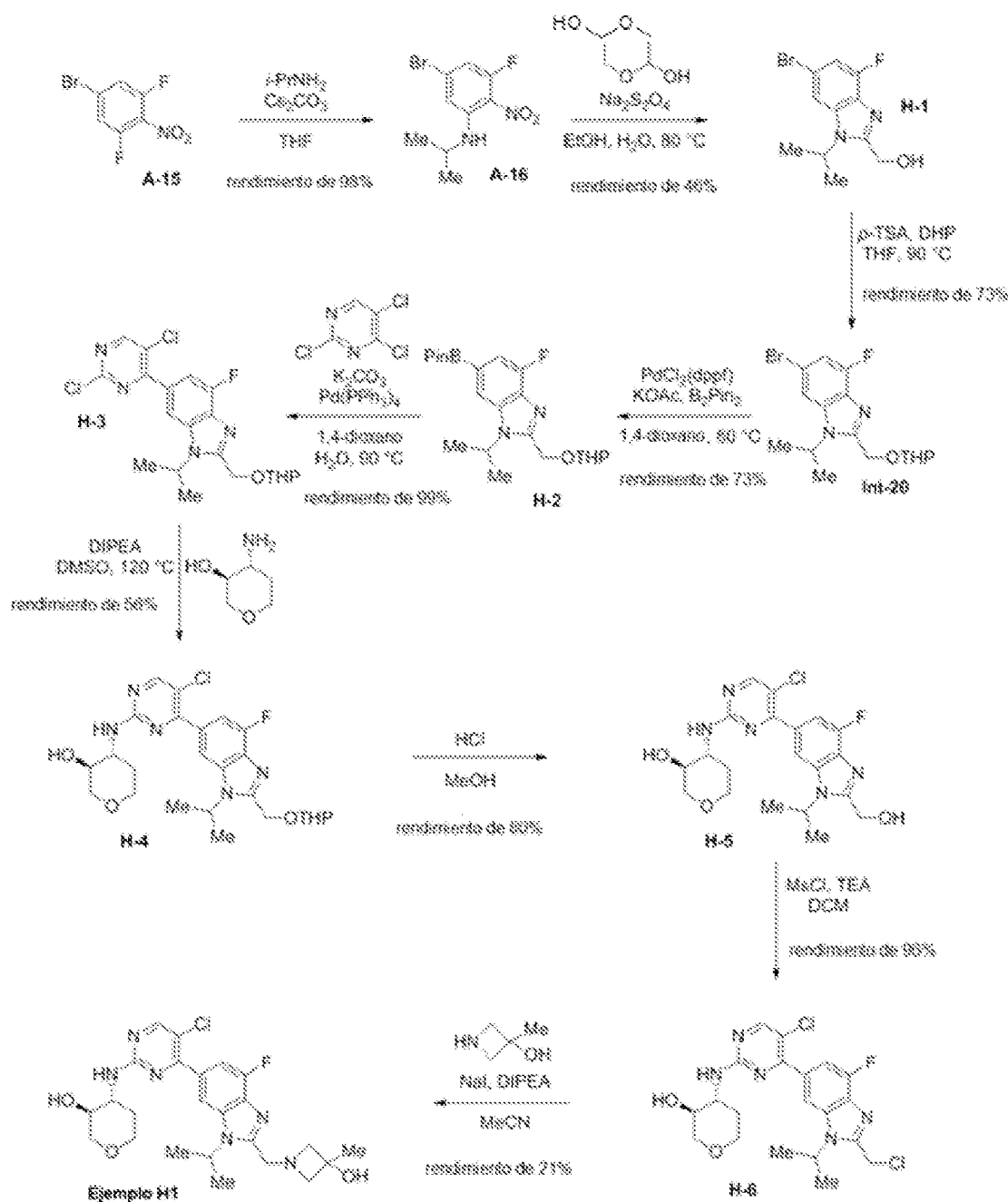
A una solución de 1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ol (**G-1**) (Preparado como en el **Ejemplo A1**, 500 mg, 1.35 mmoles) en CHCl_3 (10 mL) se agregó MnO_2 (824 mg, 9.48 mmoles). La mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación instantánea (Biotage, SiO_2 , EtOAc/éter de petróleo al 25%) para proporcionar 1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (**G-2**) (480 mg, rendimiento de 7%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 1.3, 10.9$ Hz, 1H), 6.06 - 5.92 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$), 367.0 (M+H)⁺.

Paso 2: Síntesis de 1-[6-(5-cloro-2-[(3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino}pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (Ejemplo de Ref. G1)

A una solución de 1-[6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (**G-2**) (100 mg, 0.272 mmoles) en DMSO (5.0 mL) se agregó DIPEA (106 mg, 0.817 mmoles) y (3*R*,4*R*)-4-amino-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**Int-69**). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , 50% EtOAc/éter de petróleo, $R_f = 0.4$) para proporcionar 1-[6-(5-cloro-2-[(3*R*,4*R*)-3-hidroxi-1-(metansulfonil)piperidin-4-il]amino}pirimidin-4-il)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]etan-1-ona (**Ejemplo de Ref. G1**) (58.2 mg, rendimiento de 41%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 8.21 - 8.03 (m, 1H), 7.67 - 7.41 (m, 2H), 5.86 - 5.72 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.57 - 1.45 (m, 1H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_4\text{S}$), 525.2 (M+H)⁺.

Ejemplo H1 (Esquema H-1): Preparación de 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[2-(clorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il]amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (Ref.)

Esquema H-1:



Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina (A-16)

A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (**A-15**) (35.0 g, 147 mmoles) en THF (700 mL) se agregó $i\text{-PrNH}_2$ (8.7 g, 147 mmoles) y Cs_2CO_3 (57.5 g, 176 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se diluyó con H₂O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina (**A-16**) (40.0 g, rendimiento de 98%) como un sólido rojo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 1.9, 11.1$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.88 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_9\text{H}_9\text{BrFN}_2\text{O}_2$), 276.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Paso 2: Síntesis de [6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]metanol (H-1)

A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-N-(propan-2-il)anilina (**A-16**) (40.0 g, 144 mmoles) en EtOH/H₂O (4:1, 700 mL) se agregó 1,4-dioxano-2,5-diol (20.8 g, 173 mmoles) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (126 g, 722 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 80 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x300 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc /éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metanol (**H-1**) (19.0 g, rendimiento de 46%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.5, 10.0 Hz, 1H), 5.72 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); *m/z* (ESI⁺) para (C₁₁H₁₂BrFN₂O), 286.8 (M+H)⁺.

Paso 3: Síntesis de 6-bromo-4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (Int-20)

A una solución de 6-bromo-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metanol (**H-1**) (19.0 g, 66.2 mmoles) en THF (250 mL) se agregó *p*-TSA (1.7 g, 6.62 mmoles) y DHP (22.3 g, 265 mmoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, EtOAc /éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**Int-20**) (18.0 g, rendimiento de 73%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 1.5, 10.1 Hz, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 2H), 4.78 - 4.68 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.53 - 1.46 (m, 4H); *m/z* (ESI⁺) para (C₁₆H₂₀BrFN₂O₂), 372.6 (M+H)⁺.

Paso 4: Síntesis de 4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**H-2**)

A una suspensión de 6-bromo-4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**H-2**) (8.0 g, 21.6 mmoles), B₂Pin₂ (6.6 g, 25.9 mmoles) y KOAc (6.3 g, 64.6 mmoles) en 1,4-dioxano (160 mL) se agregó PdCl₂(dppf) (0.788 g, 1.08 mmoles) bajo N₂. La mezcla se agitó a 80 °C bajo N₂ for 16 h. El análisis de LCMS indicó el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en H₂O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (360 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-100%) para proporcionar 4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**H-2**) (9.4 g, rendimiento de 73%) como una solución amarilla. *m/z* (ESI⁺) para (C₂₂H₃₂BFN₂O₄), 419.1 (M+H)⁺.

Paso 5: Síntesis de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**H-3**)

Una mezcla de 4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**H-2**) (6.0 g, 14.3 mmoles), 2,4,5-tricloropirimidina (3.95 g, 21.5 mmoles) y K₂CO₃ (3.96 g, 28.7 mmoles) en 1,4-dioxano (90 mL) y H₂O (30 mL) se desgasificó con N₂ durante 5 min. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (829 mg, 0.717 mmoles) y la mezcla se desgasificó durante 10 min adicionales. La reacción se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (40 g de SiO₂, EtOAc/éter de petróleo al 0-60%) para proporcionar 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**H-3**) (7.4 g, rendimiento de 99%) como un sólido blanco. *m/z* (ESI⁺) para (C₂₂H₃₂BFN₂O₄), 461.0 (M+H)⁺.

Paso 6: Síntesis de 1,5-anhidro-3-{{5-cloro-4-[4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-4**)

A una solución de 6-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol (**H-3**) (2.3 g, 19.8 mmoles) en DMSO (150 mL) se agregó DIPEA (10.6 g, 82.4 mmoles) y 3-amino-1,5-anhidro-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (7.2 g, 16.5 mmoles). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución de la reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (360 g de SiO₂, 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 1,5-anhidro-3-{{5-cloro-4-[4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-4**) (4.8 g, rendimiento de 56%) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI⁺) para (C₂₅H₃₁ClFN₅O₄), 520.1 (M+H)⁺.

Paso 7: Síntesis de 1,5-anhidro-3-{{5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-5**)

A una solución de 1,5-anhidro-3-{{5-cloro-4-[4-fluoro-2-[[[oxan-2-il)oxi]metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-4**) (4.7 g, 9.2 mmoles) en MeOH (40.0 mL) se agregó por goteo una solución de HCl (4 N en 1,4-dioxano, 10.0 mL) a 0 °C. La solución se agitó a 20 °C durante 1 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La mezcla de

reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (80 g de SiO₂, MeOH/DCM 1:10) para proporcionar 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-5**) (3.2 g, rendimiento de 80%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.77 - 1.78 (m, 1H) 1.80 (dd, *J* = 6.90, 2.89 Hz, 5H) 2.06 - 2.16 (m, 1H) 3.18 - 3.27 (m, 1H) 3.44 - 3.54 (m, 1H) 3.65 (s, 1H) 3.99 (br dd, *J* = 11.29, 5.02 Hz, 3 H) 5.07 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 7.92 (d, *J* = 11.04 Hz, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.49 (s, 1H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₀H₂₃ClFN₅O₃), 436.2 (M+H)⁺.

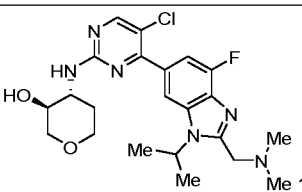
Paso 8: Síntesis de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(clorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (H-6**)**

A una solución de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-5**) (800 mg, 1.8 mmoles) en DCM (10 mL) se agregó TEA (557 mg, 5.5 mmoles). La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató por goteo con cloruro de metansulfonilo (328 mg, 2.2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. La reacción se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(clorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-6**) (800 mg, rendimiento de 96%), el cual se tomó sin purificación adicional. *m/z* (ESI⁺) para (C₂₀H₂₂Cl₂FN₅O₂), 454.1 (M+H)⁺.

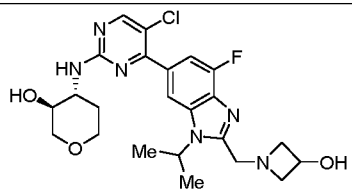
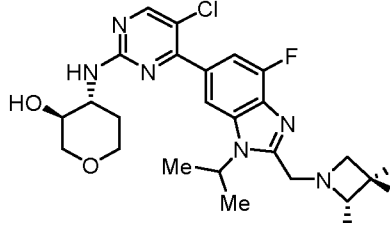
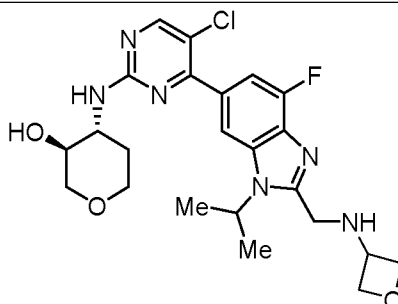
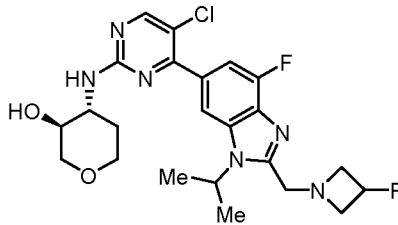
Paso 9: Síntesis de 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (Ejemplo de Ref. H1)

A una solución de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(clorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-6**) (100 mg, 0.22 mmoles) en MeCN (2.0 mL) se agregó 3-metilazetidín-3-ol (19.2 mg, 0.22 mmoles), NaI (33.0 mg, 0.22 mmoles) y DIPEA (142 mg, 1.1 mmoles). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de N₂ a 25 °C durante 3 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La solución de la reacción se lavó con H₂O (5 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo sin purificar se purificó mediante HPLC preparativa con una columna YMC Triart (de 30x150 mm, 7 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 30-50% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[4-fluoro-2-[(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil]-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo de Ref. H1**) (23.5 mg, rendimiento de 21%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.16 (app p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 5H), 3.61 (dt, *J* = 4.8, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, *J* = 2.2, 11.7 Hz, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.46 (s, 3H); *m/z* (ESI⁺) para (C₂₄H₃₀ClFN₆O₃), 505.2 (M+H)⁺.

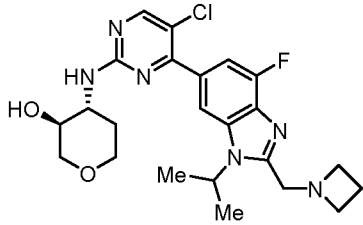
Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(clorometil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo de Ref. H1**). Los siguientes ejemplos se sintetizaron con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
H2	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-[2-[(dimetilamino)metil]-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-<i>treo</i>-pentitol	463.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.52 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H) 5.25 - 5.18 (m, 1H) 3.88 - 4.06 (m, 3H) 3.80 (s, 2H) 3.63 (m, 1H) 3.36 - 3.54 (m, 1H) 3.16 - 3.29 (m, 1H) 2.31 (s, 6H) 2.03 - 2.20 (m, 1H) 1.69 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H) 1.58 - 1.67 (m, 1H)

(continuación)

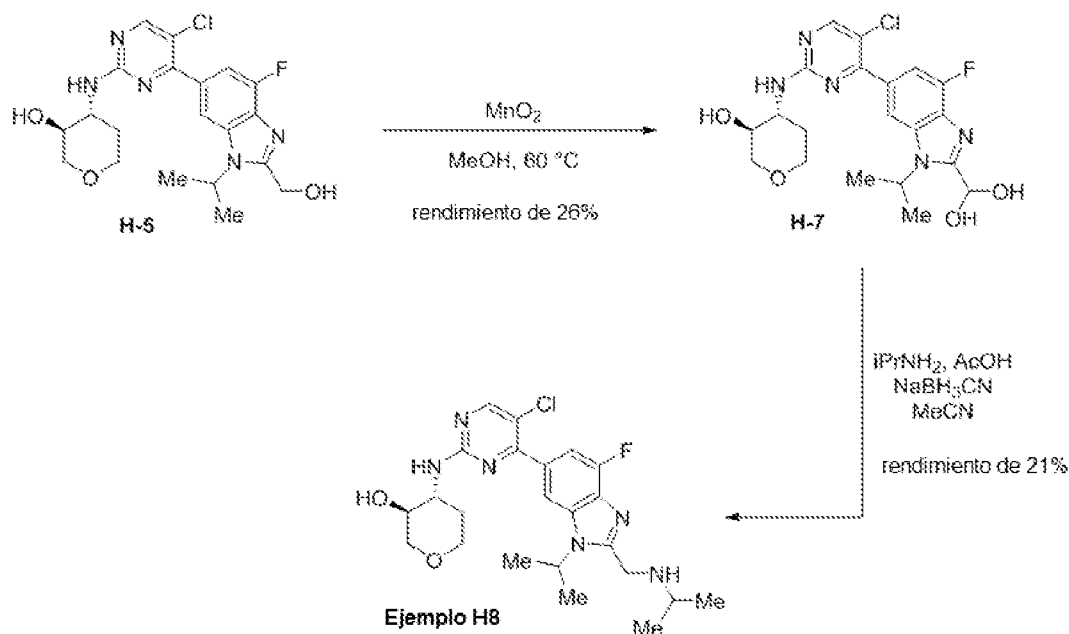
Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
H3	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(3-hidroxiazetidín-1-il)metil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}pirimidín-2-il)amino]-2,3-didesoxi-<i>D</i>-<i>treo</i>-pentitol	491.1 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 5H), 3.66 - 3.57 (m, 3H), 3.48 (dt, <i>J</i> = 2.1, 11.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 9.7, 11.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 1H)
H4 (Ref.)	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-hidroxi-2,3-dimetilazetidín-1-il]metil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}pirimidín-2-il)amino)-2,3-didesoxi-<i>D</i>-<i>treo</i>-pentitol	519.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 5H), 3.61 (dt, <i>J</i> = 4.7, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (dt, <i>J</i> = 2.3, 11.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 3H), 2.97 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.13 (td, <i>J</i> = 2.3, 13.2 Hz, 1H), 1.69 (dd, <i>J</i> = 6.9, 12.9 Hz, 7H), 1.28 (s, 3H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)
H5 (Ref.)	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(oxetan-3-il)amino]metil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}pirimidín-2-il)amino)-2,3-didesoxi-<i>D</i>-<i>treo</i>-pentitol	491.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 5.08 - 5.16 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.90 - 4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.69 - 1.61 (m, 2H)
H6	 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(3-fluoroazetidín-1-il)metil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}pirimidín-2-il)amino)-2,3-didesoxi-<i>D</i>-<i>treo</i>-pentitol	493.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 5.25 - 5.04 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 9.7, 11.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 1H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
H7	 1,5-anhidro-3-[(4-{2-[(azetidin-1-il)metil]-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol	475.2 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 5H), 3.61 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.35 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.20 (dd, J = 9.7, 11.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.67 - 1.60 (m, 1H)

Ejemplo H8 (Esquema H-2): 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-2-[[propan-2-il]amino]metil]-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (Ref.)

5 Esquema H-2:



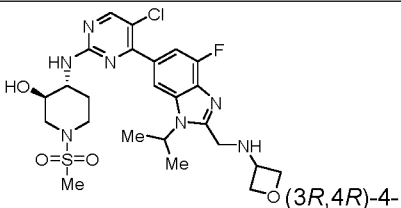
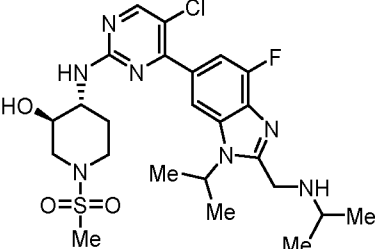
Paso 1: Síntesis de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(dihidroximetil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (H-7)

Una mezcla de (3R,4R)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-(hidroximetil)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol (**H-5**) (900mg, 2.1 mmoles) y MnO₂ (2.7 g, 31 mmol en MeOH (20.0 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida. La reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (ISCO, 20 g de SiO₂, MeOH/DCM 1:10) para proporcionar 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(dihidroximetil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (**H-7**) (162 mg, rendimiento de 26%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.69 (t, J = 5.77 Hz, 7H) 2.00 - 2.23 (m, 1H) 3.18 - 3.26 (m, 1H) 3.50 (br d, J = 2.26 Hz, 1H) 3.63 (td, J = 9.29, 5.02 Hz, 1H) 3.98 (br. dd, J = 11.29, 4.52 Hz, 3H) 5.44 - 5.53 (m, 1H) 5.88 (s, 1H) 7.53 (br d, J = 11.54 Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.37 (s, 1H); m/z (ESI⁺) para (C₂₀H₂₃ClFN₅O₄), 452.2 (M+H)⁺.

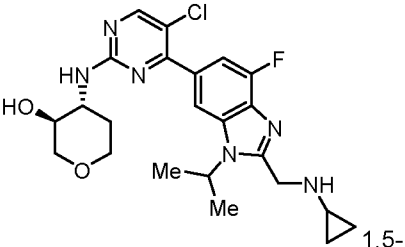
Paso 2: Síntesis de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-2-[[propan-2-il]amino]metil]-1H-benzimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol (Ejemplo de Ref. H8)

A una solución de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[2-(dihidroximetil)-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**H-7**) (50mg, 0.11 mmoles) e *i*-PrNH₂ (12.7 mg, 0.215 mmoles) en MeOH (5.0 mL) se agregó AcOH (6.4 mg, 0.107 mmoles). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se agregó NaBH₃CN (13.5, 0.215 mmoles) y la mezcla se agitó por 16 h durante la noche. El análisis de LCMS mostró el consumo del material de partida con formación de la masa de producto deseado. La reacción se vertió en una solución de Na₂CO₃ acuoso (1.0 M, 5 mL) y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna C18 Xtimate (250x80 mm, 10 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN/H₂O al 35-55% (+NH₄OH al 0.05%) con una tasa de flujo de 25 mL/min para proporcionar 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-2-[[[(propan-2-il)amino]metil]-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo de Ref. H8**) (10.9 mg, rendimiento de 21%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H) 5.05 - 5.17 (m, 1H) 4.15 (s, 2H) 3.90 - 4.03 (m, 3H) 3.64 (m, 1H) 3.50 (m, 1H) 3.13 - 3.26 (m, 1H) 2.85 - 2.95 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H) 1.66 (m, 1H) 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₂₃H₃₀ClFN₆O₂), 477.1 (M+H)⁺.

Los ejemplos en la tabla siguiente se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos utilizados para la síntesis de 1,5-anhidro-3-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-2-[[[(propan-2-il)amino]metil]-1*H*-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-didesoxi-D-*treo*-pentitol (**Ejemplo de Ref. H8**). El siguiente ejemplo se sintetizó con cambios o sustituciones no críticos en los procedimientos ejemplificados que alguien que tiene experiencia en la técnica podría ser capaz de realizar.

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
H9 (Ref.)	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-2-[[[(oxetan-3-il)amino]metil]-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	568.1 [M+H] ⁺ (APCI)	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.09 - 7.68 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 35.3 Hz, 1H), 5.01 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)
H10 (Ref.)	 (3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-({5-cloro-4-[4-fluoro-1-(propan-2-il)-2-[[[(propan-2-il)amino]metil]-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il]pirimidin-2-il}amino)-1-(metansulfonil)piperidin-3-ol	553.9 [M+H] ⁺ (APCI)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 1H), 7.09 - 6.82 (m, 2H), 4.88 - 4.67 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 4H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.41 (br. s., 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H), 1.10 - 1.01 (m, 1H), 0.56 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura/Nombre	LCMS	NMR
H11 (Ref.)	 anhidro-3-[(5-cloro-4-{2-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoro-1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-bencimidazol-6-il}pirimidin-2-il)amino]-2,3-dideoxi-D-<i>treo</i>-pentitol	475.3 [M+H] ⁺ (ESI)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 11.54 Hz, 1H), 5.07 (dt, <i>J</i> = 13.93, 6.84 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.90 - 4.03 (m, 3H), 3.63 (td, <i>J</i> = 9.41, 4.77 Hz, 1H), 3.50 (td, <i>J</i> = 11.67, 2.01 Hz, 1H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 11.04, 9.79 Hz, 1H), 2.26 (dt, <i>J</i> = 6.71, 3.29 Hz, 1H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7.03 Hz, 6H), 1.60 - 1.68 (m, 1H), 0.45 - 0.51 (m, 2H), 0.31 - 0.36 (m, 2H)

Ensayos y datos biológicos

Ensayo de cambio de movilidad de CDK4/Ciclina D1

- 5 El propósito del ensayo de CDK4/Ciclina D1 es evaluar la inhibición (valores de % de inhibición, K_{iapp} y K_i) en presencia de inhibidores de moléculas pequeñas al utilizar un ensayo de cambio de movilidad microfluídica a base de fluorescencia. La CDK4/Ciclina D1 cataliza la producción de ADP a partir del ATP que acompaña la transferencia del fosforilo en el péptido sustrato 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO: 1). El ensayo de cambio de movilidad separa electroforéticamente los péptidos marcados de modo fluorescente (sustrato y producto fosforilado) después de la reacción de la cinasa. Tanto el sustrato como el producto se miden y la relación de esos valores se utiliza para generar el % de conversión de sustrato a producto por el Lector LabChip EZ. Las soluciones de reacción típicas contenidas en DMSO al 2% ($\pm$ inhibidor), MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, ATP 3.5 mM, Tween 20 (TW-20) al 0.005%, 5-FAM-Dyrktida 3 μ M, CDK4/Ciclina D1 4 nM (sitios activos) activada en solución amortiguadora HEPES 40 mM a pH 7.5.
- 10
- 15 Las determinaciones del inhibidor K_i para CDK4/Ciclina D1 activada (2007- E1-2008 +PO₄) se iniciaron con la adición de ATP (volumen de reacción final de 50 μ L), después de una incubación previa de dieciocho minutos de enzima e inhibidor a 22 °C en la mezcla de reacción. La reacción se detuvo después de 195 minutos por la adición de 50 μ L de EDTA 30 mM. Las determinaciones de K_i se hicieron a partir de un gráfico de la velocidad fraccionada como una función de la concentración del inhibidor ajustada a la ecuación de Morrison con la concentración enzimática como una variable.
- 20

Ensayo de cambio de movilidad de CDK6/Ciclina D3

- 25 El propósito del ensayo de CDK6/Ciclina D3 es evaluar la inhibición (valores de % de inhibición, K_{iapp} y K_i) en presencia de inhibidores de moléculas pequeñas al utilizar un ensayo de cambio de movilidad microfluídica a base de fluorescencia. La CDK6/Ciclina D3 cataliza la producción de ADP a partir del ATP que acompaña la transferencia de fosforilo en el péptido de sustrato 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:1). El ensayo de cambio de movilidad separa electroforéticamente los péptidos marcados de modo fluorescente (sustrato y producto fosforilado) después de la reacción de la cinasa. Tanto el sustrato como el producto se miden y la relación de estos valores se utiliza para generar el % de conversión de sustrato a producto mediante el Lector LabChip EZ. Las soluciones de reacción típicas contienen DMSO al 2% ($\pm$ inhibidor), glicerol al 2%, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, ATP 3.5 mM, Tween 20 al 0.005% (TW-20), 5-FAM-Dyrktida 3 μ M, CDK6/Ciclina D3 4 nM (sitios activos) activada en solución amortiguadora HEPES 40 mM a pH 7.5.
- 30

- 35 Las determinaciones del inhibidor K_i para la CDK6/Ciclina D3 activada (LJIC-2009G1/2010 +PO₄) se iniciaron con la adición de ATP (volumen de reacción final de 50 μ L), después de dieciocho minutos de incubación previa de la enzima y el inhibidor a 22 °C en la mezcla de reacción. La reacción se detuvo después de 95 minutos mediante la adición de 50 μ L de EDTA 30 mM. Las determinaciones de K_i se hicieron desde un gráfico de velocidad fraccionada como una función del ajuste de la concentración del inhibidor en la ecuación de Morrison con la concentración enzimática como una variable.

- 40 Para los ensayos de cambio de movilidad de CDK4 y CDK6, véase también Morrison, J. F. (1969) Kinetics of the reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; y Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate K_i values for tight-binding enzymatic inhibitors: an in silico study of experimental error y assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67.

Ensayos ELISA Rb en fosfoserina 795

- Se sembraron células JEKO-1 o MV4-11 en 15,000 o 20,000 células por pozo, respectivamente, en 100 μ L de medio de crecimiento y se les permitió incubarse a 37°C con CO₂ al 5% durante la noche. Al siguiente día, los compuestos se diluyeron en serie desde una dosis superior 10 mM 3 veces para una curva de dilución de 11 puntos en DMSO.
- 5 Los compuestos se diluyeron 1:200 de forma intermedia en un medio de crecimiento antes de diluirlos 1:5 en células para una concentración final de 10 μ M a 0.1 nM en DMSO al 0.1% en las células. Las células JEKO-1 y MV4-11 se trataron durante la noche a 37°C con CO₂ al 5%. Las células se lisaron en 100 μ L/pozo de una solución amortiguadora de lisis CST en hielo y se transfirieron para recubrirse previamente y bloquearse en placas ELISA Rb anti-fosfo-Ser795 durante la noche con incubación a 4°C. Las placas se lavaron para remover los residuales, las proteínas celulares sin unir y se agregó el anticuerpo de detección total Rb durante 90 minutos a 37°C. Después de lavar para remover el anticuerpo Rb total sin unir, se dejó que el anticuerpo marcado con HRP se uniera durante 30 minutos a 37°C. Después de lavar para remover el anticuerpo de HRP sin unir, se agregó el reactivo de sustrato Glo y se incubó protegido de la luz de 5 a 10 minutos. Las placas se leyeron en un modo de luminiscencia y se calcularon los valores de IC₅₀.
- 10

Actividad biológica

- 15 Los datos de actividad biológica para los compuestos representativos de la invención se proporcionan en la Tabla 6. Los datos de Ki (nM) en CDK4 y CDK6 *in vitro* se proporcionaron utilizando ensayos calorimétricos. Los datos de IC₅₀ (nM) basados en las células CDK4 y CDK6 se proporcionan para CDK4 y CDK6 utilizando los ensayos ELISA de fosfo-Rb S795 en las células JEKO-1 y MV4-11.

No. de Ejemplo	Ki (nM) de CDK4D1	ELISA pRB S795 de CDK4 e IC50 (nM) de las células JEKO-1	Ki (nM) de CDK6_D3	ELISA pRB S795 de CDK6 e IC50 (nM) de las células MV4-11
A01	0.1	25.3	2.3	76.5
A02	0.1	88.6	2.5	163.3
A03	4.0		17.3	
A04	0.6	329.6	11.4	289.2
A05	3.3	225.1	50.8	541.4
A06	1.4	87.4	17.5	192.2
A07	1.8	182.1	28.0	520.4
A08	1.1		4.8	
A09	0.1	16.8	1.4	57.6
A10	0.6	72.7	10.4	195.3
A11	0.3	122.7	3.0	143.9
A12	0.6	29.8	7.9	108.5
A13	1.7	72.2	31.5	276.7
A14	0.5		4.6	
A15	0.3		2.4	
A16	0.2	25.7	2.7	98.1
A17	0.1	9.9	0.4	13.4
A18	0.2	25.0	2.3	77.2
A19	0.9	69.1	14.6	318.4
A20	2.7		20.4	

ES 3 021 205 T3

(continuación)

No. de Ejemplo	Ki (nM) de CDK4D1	ELISA pRB S795 de CDK4 e IC50 (nM) de las células JEKO-1	Ki (nM) de CDK6_D3	ELISA pRB S795 de CDK6 e IC50 (nM) de las células MV4-11
A21	7.3		135.6	
A22	3.2		49.7	
A23	0.5	26.5	11.6	84.1
A24	1.3	40.1	16.4	166.9
A25	0.0	13.3	1.3	30.6
A26	0.2	12.2	4.2	24.3
A27	1.0	75.6	15.7	269.2
A28	0.5	99.2	6.2	131.1
A29	0.6	68.6	5.1	95.7
A30	0.2	51.6	4.9	63.5
A31	0.5	23.5	7.1	87.0
A32	0.9		7.1	
A33	8.3		78.0	
A34	11.1		102.1	
A35	1.5	123.8	58.9	966.7
A36	0.2	19.6	3.7	43.9
A37	3.5		34.2	
A38	0.5	455.7	10.2	598.1
A39	1.3		12.3	
A40	0.3	85.5	3.5	346.5
A41	3.1	92.8	48.8	216.1
A42	6.0		54.7	
A43	4.8		44.0	
A44	4.9	76.5	113.9	408.0
A45	1.0	65.8	52.0	468.4
A46	2.3		40.5	
A47	1.0	382.7	24.6	370.3
A48	0.1	36.5	2.3	58.9
A49	0.7	76.0	14.3	219.2
A50	17.0		109.5	
A51	2.0	245.0	55.7	1528.4
A52	2.7	202.1	60.1	973.1

ES 3 021 205 T3

(continuación)

No. de Ejemplo	Ki (nM)de CDK4D1	ELISA pRB S795 de CDK4 e IC50 (nM) de las células JEKO-1	Ki (nM) de CDK6_D3	ELISA pRB S795 de CDK6 e IC50 (nM) de las células MV4-11
A53	0.6	67.3	16.7	208.3
A54	2.3	173.1	37.5	605.3
A55	3.2	197.8	64.9	283.5
A56	1.3		9.6	
A57	0.4	49.0	19.1	269.1
A58	0.6	33.1	17.6	203.0
A59	0.6	47.7	56.7	521.4
A60	1.6	65.2	33.6	190.3
A61	0.2	11.4	2.6	33.5
A62	0.5	27.5	8.0	66.6
A63	0.9		9.7	
A64	2.0		10.7	
A65	0.6		3.5	
A66	12.1		54.7	
A67	1.4		15.5	
A68	0.7	48.7	14.3	234.9
A69	0.7	101.4	4.9	237.7
A70	26.2		124.2	
A71	0.8	94.9	11.4	286.9
A72	0.3		2.1	
A73	0.9	72.0	16.1	188.1
A74	0.2	26.5	6.2	89.7
A75	0.3	33.2	5.0	102.8
A76	0.2	96.1	6.3	242.0
A77	0.3	61.1	4.9	126.4
A78	0.1	26.4	1.8	73.9
A79	1.8	598.0	17.6	1138.0
A80	0.5	72.9	14.7	216.7
A81				
A82	3.8		24.6	
A83	4.1	394.8	88.5	1223.0
A84	6.0		30.3	

ES 3 021 205 T3

(continuación)

No. de Ejemplo	Ki (nM)de CDK4D1	ELISA pRB S795 de CDK4 e IC50 (nM) de las células JEKO-1	Ki (nM) de CDK6_D3	ELISA pRB S795 de CDK6 e IC50 (nM) de las células MV4-11
A85	9.9		62.8	
A86	4.7		23.5	
A87	0.2	40.1	2.8	97.7
A88	4.5	7318.0	80.4	10000.0
A89	0.5	118.4	12.0	570.3
A90	0.2		1.1	
A91	0.1	14.9	1.7	25.7
A92	0.1	23.8	0.9	42.9
A93	0.2	34.7	4.4	61.4
A94	0.6	38.5	13.9	144.9
B01	0.1	65.6	1.5	129.0
B02	7.3		27.1	
C01	5.2	176.4	98.1	1379.5
C02	4.1	583.7	89.3	1350.0
D01	0.4		1.7	
D02	1.0		9.3	
D03	0.6		4.7	
D04	0.6	68.2	12.5	172.0
D05	2.2	85.7	39.4	258.0
D06				
E01	0.1	17.0	1.4	37.9
F01	0.8	114.1	14.6	576.0
F02	4.3		39.9	
F03	2.7		26.4	
F04				
F05	2.1	247.9	25.8	478.2
F06	1.5	160.6	27.8	134.4
F07	15.3		125.4	
F08	0.5	108.4	11.5	311.3
F09	0.6		5.5	
F10	0.5	41.3	6.1	152.7

(continuación)

ES 3 021 205 T3

(continuación)

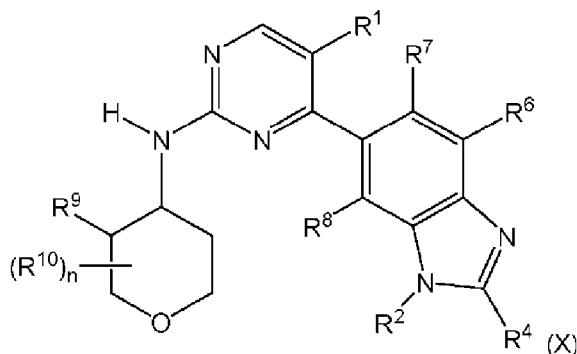
No. de Ejemplo	Ki (nM)de CDK4D1	ELISA pRB S795 de CDK4 e IC50 (nM) de las células JEKO-1	Ki (nM) de CDK6_D3	ELISA pRB S795 de CDK6 e IC50 (nM) de las células MV4-11
F11	5.4	821.1	79.9	2402.1
F12	50.0		109.5	
F13	11.6		81.1	
F14	3.6		30.8	
F15	0.0	34.4	1.0	39.8
F16	1.4	675.3	26.0	362.7
F17	0.5	83.2	8.3	126.6
F18	0.9	31.7	10.1	
F19	1.5		11.8	
F20	2.0	155.1	24.3	787.5
F21	0.4	59.5	7.7	246.2
F22	0.5	61.3	9.1	171.1
F23	1.0	691.9	11.0	1318.1
F24	2.1		19.9	
F25	1.2	455.3	19.3	455.2
F26	0.1	142.8	4.6	182.3
F27	0.5	60.8	5.1	188.0
F28	2.2	190.5	22.3	745.2
F29	1.8	245.5	23.3	643.7
F30	0.5	66.1	12.5	377.1
F31	2.4		23.0	
F32	0.9	171.6	12.8	628.3
F33	0.2	24.6	5.2	112.8
G01	0.4		5.9	
H01	2.4	137.1	127.0	857.6
H02	0.8	52.1	20.0	117.9
H03	1.8	155.4	66.9	422.9
H04	0.8	63.4	38.2	220.9
H05	4.5	249.0	93.3	1470.2
H06	1.1	79.6	35.6	343.3
H07	1.4	48.3	43.0	409.1
H08	1.2	35.6	44.5	305.9

(continuación)

No. de Ejemplo	Ki (nM) de CDK4D1	ELISA pRB S795 de CDK4 e IC50 (nM) de las células JEKO-1	Ki (nM) de CDK6_D3	ELISA pRB S795 de CDK6 e IC50 (nM) de las células MV4-11
H09	0.9	205.1	18.6	230.3
H10	0.5	14.9	16.4	51.1
H11	0.7	43.4	22.1	295.1

REIVINDICACIONES

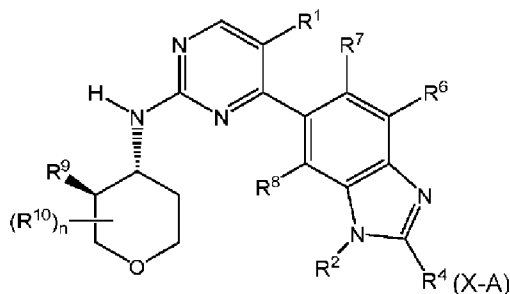
1. Un compuesto de fórmula (X):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

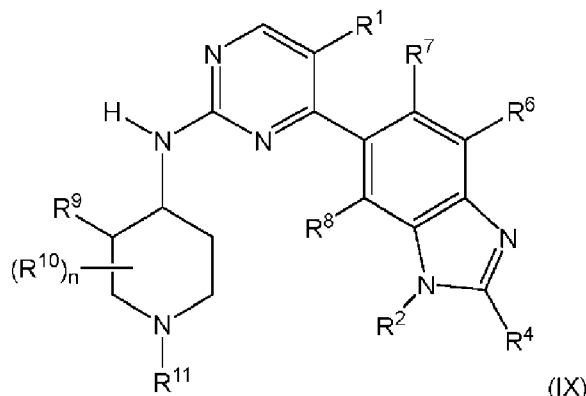
- 5 R¹ es H, F, Cl, CN, alquilo C₁-C₂ o fluoroalquilo C₁-C₂, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₂ y fluoroalquilo C₁-C₂ está opcionalmente sustituido por R²⁰;
- R² es H, alquilo C₁-C₅, fluoroalquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo de 3 a 6 miembros, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₅ y fluoroalquilo C₁-C₅ está opcionalmente sustituido por R²⁰ y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈ y heterociclilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido por R²¹;
- 10 R⁴ es H, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido por R²⁰;
- R⁶ es H, F, Cl, CN, CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;
- 15 R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, CN, alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o fluoroalcoxi C₁-C₂, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y fluoroalcoxi C₁-C₂ está opcionalmente sustituido por R²⁰;
- R⁹ es H, OH, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;
- cada R¹⁰ es independientemente F, CN, alquilo C₁-C₂ o fluoroalquilo C₁-C₂, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₂ y fluoroalquilo C₁-C₂ está opcionalmente sustituido por R²⁰;
- cada R²⁰ es independientemente OH, alcoxi C₁-C₂, fluoroalcoxi C₁-C₂, CN o NR²²R²³;
- 20 cada R²¹ es independientemente F, OH, CN, NR²²R²³, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido además por OH, NH₂, NHCH₃ o N(CH₃)₂;
- cada R²² y R²³ es independientemente H, alquilo C₁-C₂ o fluoroalquilo C₁-C₂; o
- 25 R²² y R²³ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azetidínico, que está opcionalmente sustituido por F o OH; y
- n es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmula (X-A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

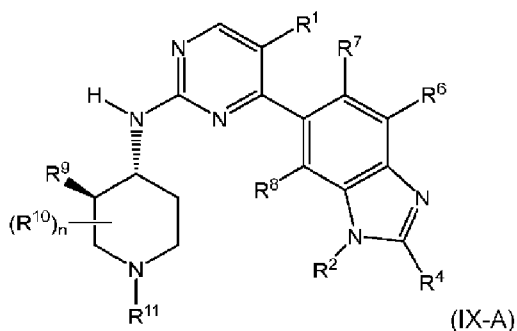
3. Un compuesto de Fórmula (IX):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5 R^1 es H, F, Cl, CN, alquilo C_1-C_2 o fluoroalquilo C_1-C_2 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_2 y fluoroalquilo C_1-C_2 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;
- R^2 es H, alquilo C_1-C_5 , fluoroalquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo de 3 a 6 miembros, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_5 y fluoroalquilo C_1-C_5 está opcionalmente sustituido por R^{20} y cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8 y heterociclilo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido por R^{21} ;
- 10 R^4 es H, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;
- R^6 es H, F, Cl, CN, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;
- R^7 y R^8 son independientemente H, F, Cl, CN, alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o fluoroalcoxi C_1-C_2 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 y fluoroalcoxi C_1-C_2 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;
- 15 R^9 es H, OH, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$;
- cada R^{10} es independientemente F, CN, alquilo C_1-C_2 o fluoroalquilo C_1-C_2 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_2 y fluoroalquilo C_1-C_2 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;
- R^{11} es H, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , SO_2R^{14} , $SO_2NR^{15}R^{16}$, COR^{17} , $COOR^{17}$ o $CONR^{18}R^{19}$;
- R^{14} es alquilo C_1-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_4 ;
- 20 cada R^{15} y R^{16} es independientemente H o CH_3 ;
- R^{17} es alquilo C_1-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;
- cada R^{18} y R^{19} es independientemente H, alquilo C_1-C_4 o fluoroalquilo C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido por R^{20} ;
- 25 cada R^{20} es independientemente OH, alcoxi C_1-C_2 , fluoroalcoxi C_1-C_2 , CN o $NR^{22}R^{23}$;
- cada R^{21} es independientemente F, OH, CN, $NR^{22}R^{23}$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 , donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido además por OH, NH_2 , $NHCH_3$ o $N(CH_3)_2$;
- cada R^{22} y R^{23} es independientemente H, alquilo C_1-C_2 o fluoroalquilo C_1-C_2 ; o
- 30 R^{22} y R^{23} pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo azetidínico, que está opcionalmente sustituido por F o OH; y
- n es 0, 1, 2, 3 o 4.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de Fórmula (IX-A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

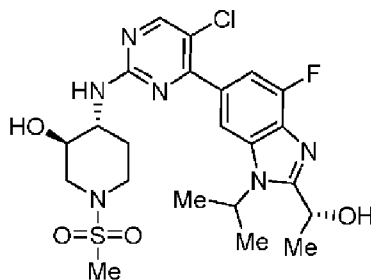
5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de dos o más de las siguientes características: R¹ es Cl; R² es C₁-C₅ alkyl o R² es i-C₃H₇; R⁴ es alquilo C₁-C₄, donde dicho alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido por R²⁰, donde R²⁰ es OH o R⁴ es CH(OH)CH₃ o C(OH)(CH₃)₂; R⁶ es F; R⁷ es H; R⁸ es H; R⁹ es OH; R¹¹ es SO₂R¹⁴; R¹⁴ es alquilo C₁-C₄; y n es 0.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de tres o más de las siguientes características: R¹ es Cl; R² es C₁-C₅ alkyl o R² es i-C₃H₇; R⁴ es alquilo C₁-C₄, donde dicho alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido por R²⁰, donde R²⁰ es OH o R⁴ es CH(OH)CH₃ or C(OH)(CH₃)₂; R⁶ es F; R⁷ es H; R⁸ es H; R⁹ es OH; R¹¹ es SO₂R¹⁴; R¹⁴ es alquilo C₁-C₄; y n es 0.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una combinación de cuatro o más de las siguientes características: R¹ es Cl; R² es C₁-C₅ alkyl o R² es i-C₃H₇; R⁴ es alquilo C₁-C₄, donde dicho alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido por R²⁰, donde R²⁰ es OH o R⁴ es CH(OH)CH₃ or C(OH)(CH₃)₂; R⁶ es F; R⁷ es H; R⁸ es H; R⁹ es OH; R¹¹ es SO₂R¹⁴; R¹⁴ es alquilo C₁-C₄; y n es 0.

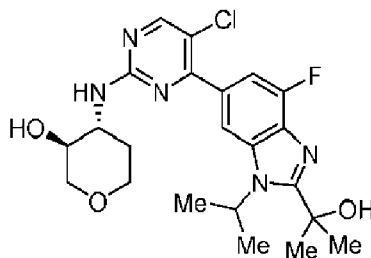
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, que es (3R,4R)-4-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-[(1R)-1-hidroxietil]-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il}pirimidin-2-il)amino]-1-(metanosulfonil)piperidin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, que tiene la estructura:



20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que es 1,5-anhidro-3-[(5-cloro-4-{4-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-6-il}pirimidin-2-il)amino]-2,3-didesoxi-D-treo-pentitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que tiene la estructura:



25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.
14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (incluyendo NSCLC, SCLC, carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de riñón (incluyendo RCC), cáncer de hígado (incluyendo HCC), cáncer de páncreas, cáncer de estómago (es decir, gástrico) o cáncer de tiroides.
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho cáncer es cáncer de próstata.
16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho cáncer es cáncer de mama.
17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicho cáncer de mama es cáncer de 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.
18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicho cáncer de mama es cáncer de mama avanzado o metastásico.
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que dicho tratamiento comprende la administración de un segundo agente farmacéuticamente activo.
21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho segundo agente farmacéuticamente activo es un inhibidor de la aromatasa, un regulador selectivo de la disminución del receptor de estrógenos o un modulador selectivo del receptor de estrógenos.
22. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho segundo agente farmacéuticamente activo es tamoxifeno, exemestano, letrozol, fulvestrant o anastrozol.