

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 690**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2018** **PCT/GB2018/051447**
87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2018** **WO18215801**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2018** **E 18730042 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3630291**

54 Título: **Inhibidores de BCL6 derivados de benzimidazolona**

30 Prioridad:

26.05.2017 GB 201708502
13.04.2018 GB 201806130

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.07.2024

73 Titular/es:

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(50.0%)
2 Redman Place
London E20 1JQ, GB y
THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL
CANCER HOSPITAL (50.0%)

72 Inventor/es:

BELLENIE, BENJAMIN RICHARD;
CARTER, MICHAEL KEITH;
CHEUNG, KWAI MING JACK;
DAVIS, OWEN ALEXANDER;
HOELDER, SWEN;
LLOYD, MATTHEW GARTH;
VARELA RODRÍGUEZ, ANA;
WOODWARD, HANNAH y
INNOCENTI, PAOLO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 975 690 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 BCL6 derivados de benzimidazolona

Introducción

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos que funcionan como inhibidores de la actividad de BCL6 (linfoma 6 de células B). La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer, así como otras enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de BCL6.

Antecedentes de la invención

10 BCL6 es un represor de la transcripción con dedos de zinc que desempeña un papel clave en la formación y desarrollo de centros germinales, en los que las células B sufren hipermutación somática y recombinación de los genes de inmunoglobulinas, para generar diversidad en anticuerpos contra una variedad de antígenos extraños (Dent et al., Science, 1997, 276, 589-592). BCL6 permite la proliferación de células B productoras de anticuerpos al reprimir genes implicados en la respuesta al daño del ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis. BCL6 media esta represión reclutando las proteínas correpressoras SMRT, NCoR y BCoR en un motivo de surco extendido que se forma a lo largo de la interfaz del dímero del dominio BTB (BR-C, Ttk y Bab) de BCL6 (Ahmad et al., Mol Cell, 2003, 12, 1551-1564; Ghetu et al., Mol Cell, 2008, 29, 384-391). La regulación positiva genética del gen BCL6, como se observa en muchos linfomas, conduce a la proliferación de células B malignas (Hatzl & Melnick, Trends Mol Med, 2014, 20, 343-352). Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar agentes que inhiban los efectos tumorigénicos de BCL6, ya sea uniéndose selectivamente al dominio BTB y previniendo el reclutamiento de correpresores, o uniéndose al dominio BTB e induciendo la degradación de proteínas (Kerres et al. Cell Rep., 2017, 20, 2860-2875).

20 El documento WO2008/066887 divulga cinco andamios químicos derivados de cribado de bases de datos in silicio, con potencial para proporcionar inhibidores de moléculas pequeñas de BCL6; uno de estos andamios se basa en indolinonas unidas a fracciones de 5-eno-rodanina

Resumen de la invención

25 La siguiente descripción/divulgación puede abarcar temas que se extienden más allá del alcance de las reivindicaciones. Sin embargo, el alcance de la invención y, por tanto, de la protección se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y no se extenderá más allá de su alcance. En particular, el alcance de la protección no incluirá ningún método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, incluso si dicho objeto está divulgado o implícito en este documento.

30 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en el presente documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 De acuerdo con un aspecto de la divulgación (que no forma parte de la invención), se proporciona un método para inhibir la actividad de BCL6, *in vitro* o *in vivo*, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento.

40 De acuerdo con un aspecto de la divulgación (que no forma parte de la invención), se proporciona un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para uso en terapia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

50 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización particular, el cáncer es cáncer humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para uso en la inhibición de la actividad de BCL6.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad BCL6.

10 Convenientemente, el trastorno proliferativo es cáncer, adecuadamente un cáncer humano (por ejemplo, cánceres hematológicos tales como linfomas (incluyendo linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt (BL) y linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL)), leucemias (incluidas la leucemia linfoblástica aguda (ALL) y la leucemia mieloide crónica (CML)) y mieloma múltiple, y tumores sólidos (incluidos glioma, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y carcinomas de células escamosas (SCC) (incluido el SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario)).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

- 15 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede obtenerse, obtenerse u obtenerse directamente mediante un proceso de preparación de un compuesto como se define en el presente documento.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan nuevos intermedios tal como se definen en el presente documento que son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos sintéticos establecidos en el presente documento.

Las características, incluidas las características opcionales, adecuadas y preferidas en relación con un aspecto de la invención, también pueden ser características, incluidas las características opcionales, adecuadas y preferidas en relación con cualquier otro aspecto de la invención.

Descripción detallada de la invención

25 Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados establecidos a continuación.

30 Debe apreciarse que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto la profilaxis como el alivio de los síntomas establecidos de una afección. Por lo tanto, "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto a dicho estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

35 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

40 En esta especificación, el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas sólo para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas sólo para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "(C1-6) alquilo" incluye (C1-4) alquilo, (C1-3) alquilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

45 El término "(m-nC)" o "grupo (m-nC)" usado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tenga m a n átomos de carbono.

50 Un grupo "alquileno" es un grupo alquilo que se coloca entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos. Así, "(C1-6)alquileno" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 2-metilpropileno (-CH₂CH(CH₃)CH₂-), pentileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

"(C3-10) cicloalquilo " significa un anillo hidrocarburo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y biciclo[2.2.1]heptilo.

"(3-10C) cicloalqueno" significa un anillo hidrocarburo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, tal como 3-ciclohexen-1-ilo o ciclooctenilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo, adecuadamente fluoro, cloro y bromo, más adecuadamente, fluoro y cloro.

El término "heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema(s) de anillos heterocíclicos monocíclicos, fusionados, con puentes, o espirocíclicos, no aromáticos, saturados o parcialmente saturados. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o con puentes. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, dioxanilo y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahydrotriazino, tetrahydropirazolino y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahydrotienilo, dihidro-1,3-ditio, tetrahydro-2H-tiopyrano y hexahydrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihydrooxatolilo, tetrahydrooxazolilo, tetrahydrooxadiazolilo, tetrahydrodioxazolilo, tetrahydrooxatiazolilo, hexahydrotriazino, tetrahydrooxazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahydropirimidino, dioxolino, octahydrobenzofuranilo, octahydrobenzimidazolilo y octahydrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidados que contienen grupos SO o SO₂. Ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahydrotienilo y tiomorfolino tales como 1,1-dióxido de tetrahydrotieno y 1,1-dióxido de tiomorfolino. Un valor adecuado para un grupo heterocíclico que lleva 1 o 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidino, 2-tioxopirrolidino, 2-oxoimidazolidino, 2-tioxoimidazolidino, 2-oxopiperidino, 2,5-dioxopirrolidino, 2,5-dioxoimidazolidino o 2,6-dioxopiperidino. Grupos heterocíclicos particulares son heterocíclicos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidino, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, pirrolidino, morfolino, tetrahydrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahydrotienilo, tiomorfolino, 1,1-dióxido de tiomorfolino, piperidino, homopiperidino, piperazino u homopiperazino. Como apreciará el experto, cualquier heterociclo puede estar unido a otro grupo mediante cualquier átomo adecuado, tal como mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia en el presente documento a piperidino o morfolino se refiere a un anillo de piperidino-1-ilo o morfolino-4-ilo que está unido a través del nitrógeno del anillo.

Por "sistemas de anillos con puente" se entiende sistemas de anillos en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase, por ejemplo Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos con puente incluyen aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

Por "sistemas de anillos espiro bicíclicos" queremos decir que los dos sistemas de anillos comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está enlazado a otro anillo carbocíclico o heterocíclico a través de un único átomo de carbono espiro común. Ejemplos de sistemas de anillos espiro incluyen 6-azaspiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonano.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo aromático mono, bi-, o policíclico que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El término heteroarilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros del anillo, y más habitualmente de cinco a diez miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluido cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

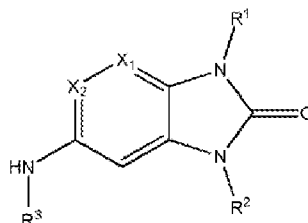
Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, 1,3,5-triazeno, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazano, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridino, naftiridinilo, carbazolilo, fenazino, benzisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazino, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazino, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazino. "Heteroarilo" también cubre sistemas de anillos bi- o policíclicos parcialmente aromáticos en los que al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre

- 5 nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen, por ejemplo, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroquinolino, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolino, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3] dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.
- Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.
- 10 Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.
- Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:
- un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - 15 un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - 20 un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 - un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 - 25 un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
 - un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.
- 30 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, grupos adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo y pirazolopiridinilo.
- Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cremenilo, isocremenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.
- 35 El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En una realización particular, un arilo es fenilo.
- 40 El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidos y aquellos que no están sustituidos. El término "en el que un/cualquier grupo CH, CH₂, CH₃ o heteroátomo (es decir, NH) dentro de un grupo R¹ está opcionalmente sustituido" significa adecuadamente que uno (cualquiera) de los radicales de hidrógeno del grupo R¹ es sustituido por un grupo estipulado relevante.
- 45 Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen de dos o más de los grupos especificados.

La expresión "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se describen en el presente documento, tanto genérica como específicamente.

Compuestos de la invención

5 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la fórmula estructural (I), que se muestra a continuación:



Fórmula (I)

en donde:

10 X₁ se selecciona de N o CRᵃ, en donde Rᵃ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, nitro, ciano o NRᵇRᶜ, en donde Rᵇ y Rᶜ se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

X₂ se selecciona de N o CRᵈ, en donde Rᵈ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

R¹ es un grupo de la fórmula:



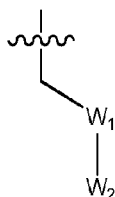
15 en donde:

L está ausente o es (1-2C)alquileo; y

20 Z es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, o heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde Z está opcionalmente además sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, (1-2C)aminoalquilo, ciano, hidroxilo, NRᵃRᵇ u ORᵃ; en donde Rᵃ y Rᵇ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

R² se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

25  denota el punto de unión;

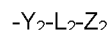
W₁ se selecciona de CR⁴R⁵ o C(O), en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NRᶦRᵏ, en donde Rᶦ y Rᵏ se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

30 R⁴ y R⁵ pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

- 5 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 10 Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, o $N(R^n)SO_2$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

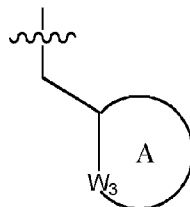
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

- 15 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquiniilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, amino, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)R^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $C(O)N(R^o)R^p$, $NR^oC(O)R^p$, en donde R^o y R^p se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 20 o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo; o

(ii) un grupo de la fórmula:



- 25 en donde:

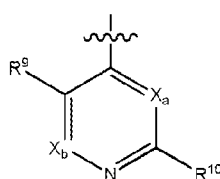
 denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, hidroxilo, ciano o (1-2C)alcoxi;

- 30 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)hidroxialquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-4C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, ciclopropilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

R^3 se selecciona de:

- 35 i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:

 denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 5 R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquienilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



- 10 en donde:

Y_3 está ausente o es O, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O) $_2$ N(R^s), N(R^s)SO $_2$, en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquienilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquienilo, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR ^{u} R ^{v} , NR ^{u} R ^{v} u OR ^{u} , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o es opcionalmente sustituido además por un grupo de la fórmula:

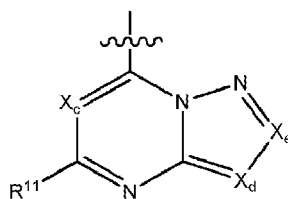
- 20 $-L_z-W_z$

en donde:

L_z está ausente o es un (C1-5)alquienilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo u oxo; y

- 25 W_z es arilo, heteroarilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros, carbociclilo de 3 a 6 miembros, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R ^{xa} , COOR ^{xa} , C(O)NR ^{xa} R ^{xb} o NR ^{xa} R ^{xb} , en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y en donde cada arilo, heteroarilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros o carbociclilo de 3 a 6 miembros es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, amino, ciano o hidroxilo;

- 30 ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:

 denota el punto de unión;

X_c , X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH $_3$;

- 35 R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquienilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

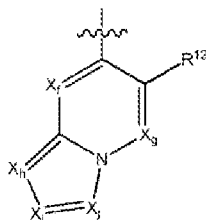


en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$, en donde R^w y R^x se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 5 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:

denota el punto de unión;

R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 15 X_6 y X_9 se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

X_1 , X_2 y X_3 se seleccionan independientemente de N o CR^{14} , en donde R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

con la condición de que:

- 20 (i) cuando R^3 es un grupo de Fórmula B, no más de dos de X_6 , X_d y X_e son nitrógeno; y
(ii) cuando R^3 es un grupo de Fórmula C, no más de tres de X_6 , X_9 , X_1 , X_2 y X_3 son nitrógeno.

En un grupo particular de compuestos de la presente invención, cuando R^3 es un grupo de Fórmula B, no más de uno de X_6 , X_d y X_e es nitrógeno.

- 25 En un grupo particular de compuestos de la presente invención, cuando R^3 es un grupo de Fórmula C, no más de dos de X_6 , X_9 , X_1 , X_2 y X_3 son nitrógeno.

En un grupo particular de compuestos de la presente invención, cuando R^3 es un grupo de Fórmula C, no más de uno de X_6 , X_9 , X_1 , X_2 y X_3 es nitrógeno.

- 30 Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de Fórmula I, o sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que, a menos que se indique lo contrario, cada uno de X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^3 y cualquier grupo sustituyente asociado tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en el presente documento o en cualquiera de los párrafos (1) a (77) de aquí en adelante:-

(1) X_1 se selecciona de N o CR^a , en donde R^a se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , acetilenilo, nitro, ciano o NR^bR^c , en donde R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 35 (2) X_1 se selecciona de N o CR^a , en donde R^a se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, hidroxilo, OCH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , acetilenilo, ciano o NH_2 ;

(3) X_1 se selecciona de N o CR^a , en donde R^a se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, hidroxilo, OCH_3 , CH_2F , CHF_2 , acetilenilo, ciano o NH_2 ;

- 40 (4) X_1 se selecciona de N o CR^a , en donde R^a se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, hidroxilo, OCH_3 , acetilenilo o ciano;

(5) X_1 se selecciona de N o CR^a , en donde R^a se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, hidroxilo, OCH_3 o ciano;

(6) X_1 se selecciona de N o CR^a , en donde R^a se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro o cloro;

(7) X_1 se selecciona de N o CH;

(8) X_1 es N;

5 (9) X_1 es CH;

(10) X_2 se selecciona de N, CH, CF o C- CH_3 ;

(11) X_2 se selecciona de N o CH;

(12) X_2 es N;

(13) X_2 se selecciona de CH, CF o C- CH_3 ;

10 (14) X_2 es CH;

(15) R^1 es un grupo de la fórmula:



en donde:

L está ausente o es (1-2C)alquileo; y

15 Z es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde Z está opcionalmente además sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, (1-2C)aminoalquilo, ciano, hidroxilo, NR^gR^h u OR^g ; en donde R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(16) R^1 es (1-6C)alquilo o un grupo de la fórmula:

20 $-L-Z$

en donde:

L es (1-2C)alquileo; y

25 Z es (3-6C)cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde Z está opcionalmente además sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, (1-2C)aminoalquilo, ciano, hidroxilo, NR^gR^h u OR^g ; en donde R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo;

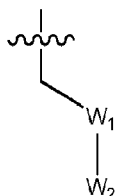
(17) R^1 se selecciona de (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; en donde cada (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, (1-2C)aminoalquilo, ciano, hidroxilo o NH_2 ;

30 (18) R^1 se selecciona de (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

(19) R^1 es (1-4C)alquilo (por ejemplo metil);

(20) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



35 en donde:



denota el punto de unión;

W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxi, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^iR^k , en donde R^i y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

- 5 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxi;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde

- 10 R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:

- 15 $-Y_2-L_2-Z_2$

en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

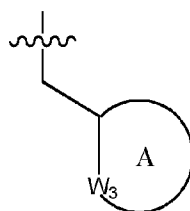
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenio; y

- 20 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxi; y

- 25 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H o CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxi; o

- 30 (ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

 denota el punto de unión;

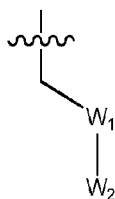
- 35 el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, hidroxi, ciano o (1-2C)alcoxi;

W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)hidroxialquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-4C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, ciclopropilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 40

(21) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

denota el punto de unión;

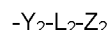
5 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^lR^k , en donde R^l y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

10 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

15 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

20 Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

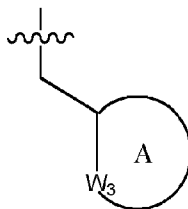
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

25 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquinilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

30 o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H o CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

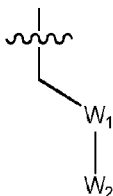
35 denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, hidroxilo, ciano o (1-2C)alcoxi;

- 5 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)hidroxialquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, ciclopropilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(22) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

denota el punto de unión;

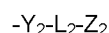
- 15 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^lR^k , en donde R^l y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo;

- 20 W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

- 25 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

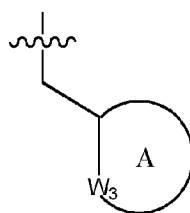
- 30 L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquinilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

- 35 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H o CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo; o

- 40 (ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

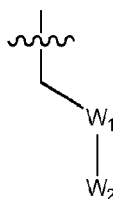
denota el punto de unión;

5 el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, hidroxilo, ciano o (1-2C)alcoxi;

10 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)hidroxialquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, ciclopropilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;

(23) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

15 denota el punto de unión;

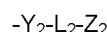
W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^lR^k , en donde R^l y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

20 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

25 R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

30 Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

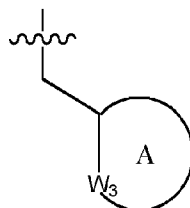
Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquiniilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados

de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxi; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 5 o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

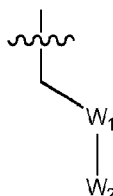
- 10  denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo o halo;

- 15 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)hidroxialquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxi, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ o $NR^{ac}R^{ad}$, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;

(24) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



- 20 en donde:

 denota el punto de unión;

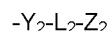
W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxi, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^jR^k , en donde R^j y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

- 25 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

- 30 R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

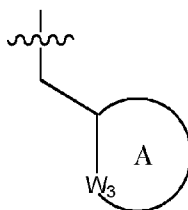
L_2 está ausente o es (1-2C)alquileo; y

- 5 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquileo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxi; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 10 o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

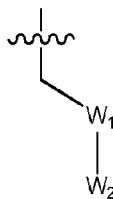
denota el punto de unión;

- 15 el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)hidroxialquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxi, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ o $NR^{ac}R^{ad}$, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;

- 20 (25) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

denota el punto de unión;

- 25 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxi, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^iR^k , en donde R^i y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

- 30 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxi;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, N(R^n), S, SO, SO₂, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^n), N(R^n)C(O), S(O)₂N(R^n), o N(R^n)SO₂, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

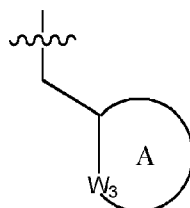
L_2 está ausente o es (1-2C)alquileno; y

10 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, amino, ciano, nitro, hidroxilo, C(O) R^o , C(O)OR^o, OC(O) R^o , C(O)N(R^o) R^p , NR^oC(O) R^p , en donde R^o y R^p se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, -C(O)OR^q, OR^q, -C(O)NR^q, NR^q R^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo; o

20 (ii) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

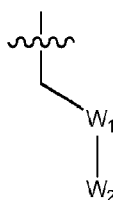
25 el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

W_3 se selecciona de NR¹⁰⁰ o CR¹⁰¹R¹⁰², en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, -C(O)-CH₃ o -C(O)OR^{ab}, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, -C(O)OR^{ac}, -NR^{ac}R^{ad}, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

30 de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(26) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

35 denota el punto de unión;

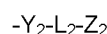
W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxi, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^iR^k , en donde R^i y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

- 5 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxi;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

- 10 R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



- 15 en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, S, SO , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, o $N(R^n)SO_2$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

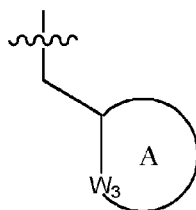
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenos; y

- 20 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxi; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 25 o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H o CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxi; o

(ii) un grupo de la fórmula:



30

en donde:

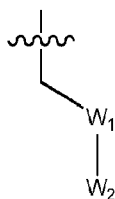


denota el punto de unión;

- 35 el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros; W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxi, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(27) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

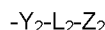
- 5 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^lR^k , en donde R^l y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo;

- 10 W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

- 15 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, S, SO, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, o $N(R^n)SO_2$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

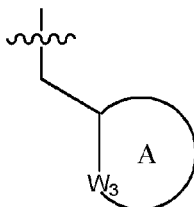
- 20 L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquiniilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

- 25 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros.; o

(ii) un grupo de la fórmula:



30

en donde:



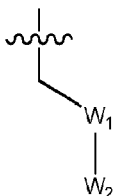
denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros; W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se

seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ac}}$, $-\text{NR}^{\text{ac}}\text{R}^{\text{ad}}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(28) R^2 se selecciona de:

- 5 (i) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

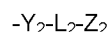
- 10 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $\text{C}(\text{O})$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o $\text{NR}^{\text{l}}\text{R}^{\text{k}}$, en donde R^{l} y R^{k} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo;

- 15 W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$ o $\text{NR}^{\text{l}}\text{R}^{\text{m}}$, en donde R^{l} y R^{m} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 20 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $\text{N}(\text{R}^{\text{n}})$, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{n}})$, $\text{N}(\text{R}^{\text{n}})\text{C}(\text{O})$, en donde R^{n} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

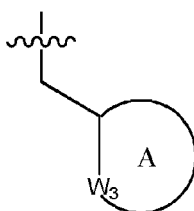
- 25 L_2 está ausente o es (1-2C)alquileno; y

Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

- 30 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{q}}$, OR^{q} , $\text{NR}^{\text{q}}\text{R}^{\text{r}}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{q} y R^{r} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros.; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

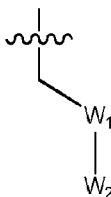


denota el punto de unión;

- 5 el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros; W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ o $-NR^{ac}R^{ad}$, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(29) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



- 10 en donde:



denota el punto de unión;

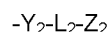
W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 o amino; o

- 15 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F o CF_2H ;

- 20 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 25 Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

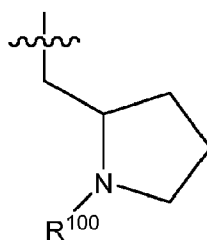
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

- 30 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinoilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros.; o

- 35 (ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

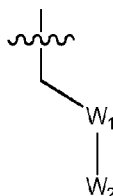


denota el punto de unión;

R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo;

5 (30) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

10 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 o amino; o

R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo;

15 W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F o CF_2H ;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:

20 $-Y_2-L_2-Z_2$

en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

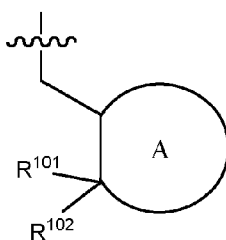
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

25 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquínilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocíclico de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

30 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros.; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:



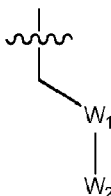
denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

- 5 R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(31) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



10

en donde:



denota el punto de unión;

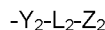
W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 o amino; o

- 15 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H , CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

- 20 R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F o CF_2H ;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 25 Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

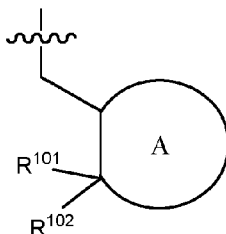
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

- 30 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquinilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros.; o

- 5 (ii) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

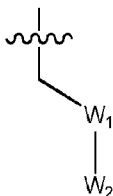
el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 5 miembros;

- 10 R^{101} se selecciona de hidrógeno o metilo; y

R^{102} se selecciona de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(32) R^2 se selecciona de:

- 15 (i) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

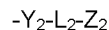
- 20 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o amino; o

R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, fluoro, cloro, OCH_3 , amino, ciano o hidroxilo;

- 25 W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano o (1-2C)alcoxi;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



- 30 en donde:

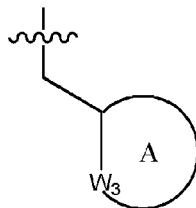
Y_2 está ausente o se selecciona de O, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L₂ está ausente o es (1-2C)alquileo; y

Z₂ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z₂ es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

R⁸ se selecciona de (1-2C)alquilo, -C(O)OR^q, OR^q, NR^qR^r, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:



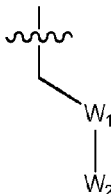
denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

W₃ se selecciona de NR¹⁰⁰ o CR¹⁰¹R¹⁰², en donde R¹⁰⁰ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o -C(O)OR^{ab}, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R¹⁰¹ y R¹⁰² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, CH₂F, CF₂H, CF₃, -C(O)OR^{ac} o -NR^{ac}R^{ad}, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(33) R² se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

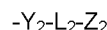
W₁ se selecciona de CR⁴R⁵ o C(O), en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH₂F, CF₂H o amino; o

R⁴ y R⁵ pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, fluoro, cloro, OCH₃, amino, ciano o hidroxilo;

W₂ se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, C(O)OCH₃, C(O)N(H)CH₃, CR⁶R⁷R⁸ o NR^lR^m, en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R⁶ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano o (1-2C)alcoxi;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

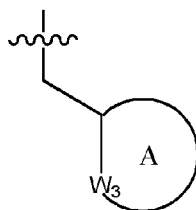
Y_2 está ausente o se selecciona de O, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(Rⁿ) o N(Rⁿ)C(O), en donde Rⁿ se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L_2 está ausente o es (1-2C)alquileo; y

- 5 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

- 10 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, -C(O)OR^q, OR^q, NR^qR^r, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:



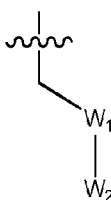
denota el punto de unión;

- 15 el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

W_3 se selecciona de NR¹⁰⁰ o CR¹⁰¹R¹⁰², en donde R¹⁰⁰ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o -C(O)OR^{ab}, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R¹⁰¹ y R¹⁰² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, CH₂F, CF₂H, CF₃, -C(O)OR^{ac} o -NR^{ac}R^{ad}, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

- 20 (34) R² se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:



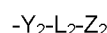
denota el punto de unión;

- 25 W_1 se selecciona de CHR⁴ o C(O), en donde R⁴ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NRⁱR^k, en donde Rⁱ y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, C(O)OCH₃, C(O)N(H)CH₃, CR⁶R⁷R⁸ o NRⁱR^m, en donde Rⁱ y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

- 30 R⁶ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, o $N(R^n)SO_2$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

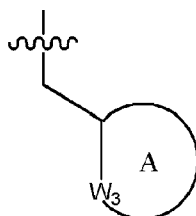
L_2 está ausente o es (1-2C)alquileo; y

- 5 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

- 10 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H o CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo; o

- 15 (ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

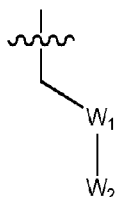
 denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

- 20 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ o $NR^{ac}R^{ad}$, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(35) R^2 se selecciona de:

- 25 (i) un grupo de la fórmula:



en donde:

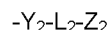
 denota el punto de unión;

- 30 W_1 se selecciona de CHR^4 o $C(O)$, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 o amino;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 5 Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

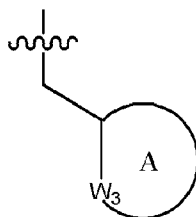
L_2 está ausente o es (1-2C)alquileo; y

- 10 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinoilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocíclico de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

- 15 R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, CH_2F , CF_2H o CF_3 , (1-2C)alcoxi, amino, ciano o hidroxilo; o

(ii) un grupo de la fórmula:



- 20 en donde:



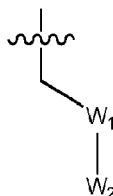
denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterocíclico de 5 miembros; W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ o $-NR^{ac}R^{ad}$, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

25

(36) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:



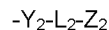
- 30 denota el punto de unión;

W_1 se selecciona de CHR^4 o $C(O)$, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 o amino;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



5 en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $C(O)O$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

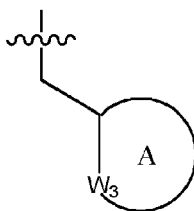
L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

10 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinoilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

15 R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro o hidroxilo; o

(ii) un grupo de la fórmula:



20 en donde:



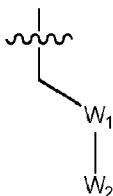
denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

25 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)alcoxi o $-C(O)OR^{ac}$, y en donde R^{ac} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(37) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:



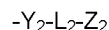
30 denota el punto de unión;

W_1 se selecciona de CHR^4 o $C(O)$, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o amino;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F o CF_2H ;

5 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

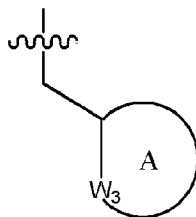
Y_2 está ausente o se selecciona de O, $C(O)O$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

10 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquinilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

15 R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; o

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:

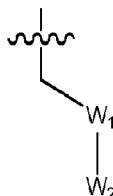
20  denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

25 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} se selecciona de hidrógeno o metilo y R^{102} se selecciona de (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, $C(O)OR^{ac}$ o $-NR^{ac}R^{ad}$, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(38) R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

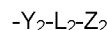
30  denota el punto de unión;

W_1 se selecciona de CHR^4 o $C(O)$, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano o (1-2C)alcoxi;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^1R^m , en donde R^1 y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano o (1-2C)alcoxi;

5 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

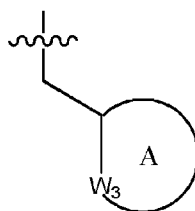
Y_2 está ausente o se selecciona de O, $C(O)O$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

10 L_2 está ausente o es (1-2C)alquileo; y

Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinoilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo; y

15 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o pirazolilo, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

(ii) un grupo de la fórmula:



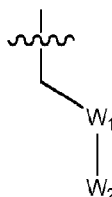
en donde:



denota el punto de unión;

20 el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterocicilo de 5 miembros; W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} se selecciona de hidrógeno o metilo y R^{102} se selecciona de (1-2C)alquilo, hidroxilo o $C(O)OR^{ac}$ en donde R^{ac} se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(39) R^2 se selecciona de un grupo de la fórmula:



25

en donde:



denota el punto de unión;

W_1 se selecciona de CHR^4 , en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano o (1-2C)alcoxi;

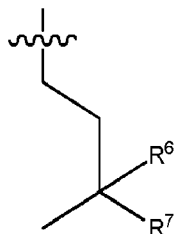
W_2 es $CR^6R^7R^8$, en donde:

30 R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano o (1-2C)alcoxi;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o pirazolilo, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(40) R^2 se selecciona de un grupo de la fórmula:



5 en donde:

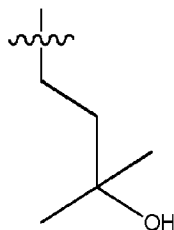
 denota el punto de unión;

W_2 es $CR^6R^7R^8$, en donde:

R^6 se selecciona de (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano o (1-2C)alcoxi; y

10 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi;

(41) R^2 es un grupo de la fórmula:

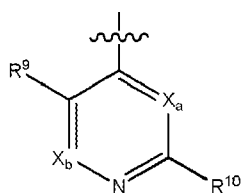


en donde:

 denota el punto de unión;

15 (42) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:

 denota el punto de unión;

20 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 5 Y₃ está ausente o es O, N(R^s)(CR^sR^t)_{q1} (donde q₁ es 0, 1 o 2), S, SO, SO₂, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s) o N(R^s)SO₂, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 10 Z₃ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo de 4 a 11 miembros; en donde Z₃ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z₃ es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

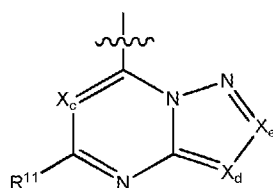


en donde:

- 15 L_Z está ausente o es un (1-5C)alqueno opcionalmente sustituido por uno o más grupos (1-2C)alquilo; y

- 20 W_Z es arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 4 a 7 miembros halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y en donde cada arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclo de 4 a 7 miembros es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, amino, ciano o hidroxilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

- 25 X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

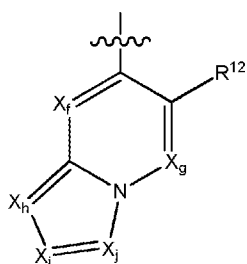


en donde:

- 30 Y₅ está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^w), N(R^w)C(O), S(O)₂N(R^w) o N(R^w)SO₂, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 35 Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:

 denota el punto de unión;

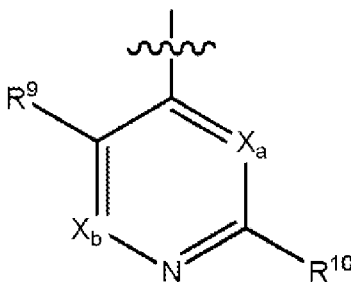
R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquinilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 5 X_i y X_g se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

X_h , X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR^{14} , en donde R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

(43) R^3 se selecciona de:

- 10 i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:

 denota el punto de unión;

- 15 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

- 20 $-Y_3-Z_3$

en donde:

Y_3 está ausente o es O, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), $S(O)_2N(R^s)$ o N(R^s) SO_2 , en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 5 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v u OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

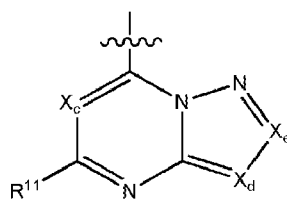


en donde:

L_Z está ausente o es un (1-3C)alqueno opcionalmente sustituido por uno o más grupos (1-2C)alquilo; y

- 10 W_Z es arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclo de 4 a 7 miembros halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ o $NR^{xa}R^{xb}$, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

- 15 en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

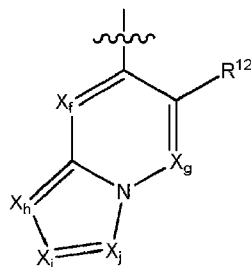
- 20 $-Y_5-Z_5$

en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$ o $N(R^w)SO_2$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 25 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

- 30

en donde:



denota el punto de unión;

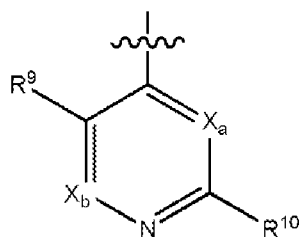
R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquinilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

- 5 X_h , X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR^{14} , en donde R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

(44) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

10 en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 15 R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 20 Y_3 está ausente o es O, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde $q1$ es 0, 1 o 2), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), $S(O)_2N(R^s)$ o N(R^s) SO_2 , en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 25 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterocicilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

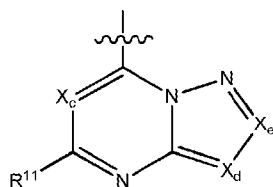


en donde:

- 30 L_z es un (1-5C)alquileo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo u oxo; y

W_z es halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

- 5 R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

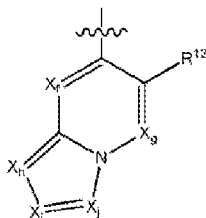


en donde:

- 10 Y_5 está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^w), N(R^w)C(O), S(O)₂N(R^w) o N(R^w)SO₂, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 15 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenoilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:



denota el punto de unión;

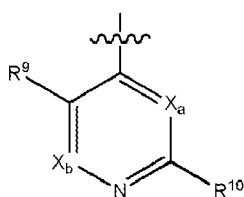
- 20 R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquinilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR¹³, en donde R¹³ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

X_h , X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR¹⁴, en donde R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

- 25 (45) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

5 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s) o N(R^s)SO₂, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenoilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

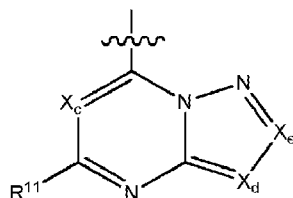


en donde:

L_z está ausente o es un (1-3C)alquenoilo; y

25 W_z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

30 X_c , X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

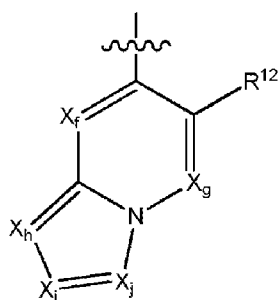


en donde:

- 5 Y₅ está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) o S(O)₂N(R^w), en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 10 Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:



- 15 denota el punto de unión;

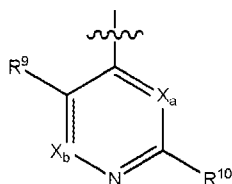
R¹² se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquino, CH₂F, CF₂H o CF₃;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR¹³, en donde R¹³ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

- 20 X_h, X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR¹⁴, en donde R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

(46) R³ se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



- 25 denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1}, en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetileno, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y₃ está ausente o es N(R^s)(CR^sR^t)_{q1} (donde q₁ es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s) o N(R^s)SO₂, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

10 Z₃ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z₃ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; o Z₃ es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

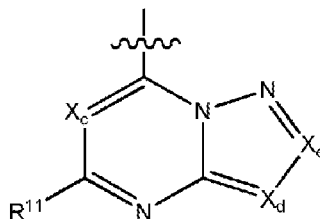


en donde:

L_Z es un (1-3C)alquilenilo; y

W_Z es halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

20 ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

25 R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

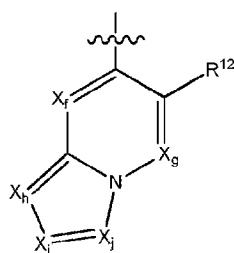


en donde:

30 Y₅ está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) o S(O)₂N(R^w), en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

35 Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:



denota el punto de unión;

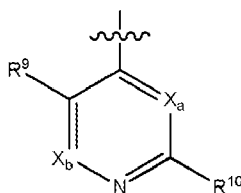
R¹² se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquinilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

- 5 X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR¹³, en donde R¹³ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

X_h, X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR¹⁴, en donde R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

(47) R³ se selecciona de:

- 10 i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

- 15 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1}, en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilnilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilnilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

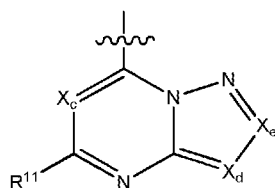
- 20 -Y₃-Z₃

en donde:

Y₃ está ausente o es C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂, en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 25 Z₃ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z₃ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxi, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^uR^v U OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

- 30 ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH_3 ;

- 5 R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

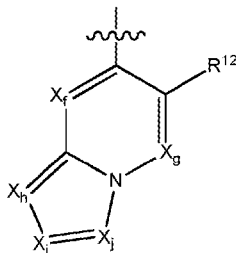


en donde:

- 10 Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$, en donde R^w y R^x se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 15 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:

- 20 denota el punto de unión;

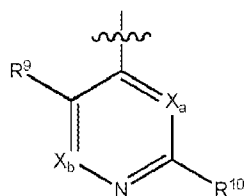
R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

- 25 X_h , X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR^{14} , en donde R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

(48) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

5 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

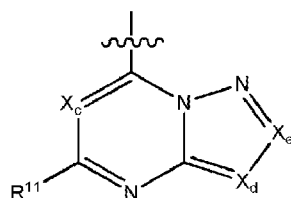


10 en donde:

Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, sulfamilo, mercapto, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

20 en donde:



denota el punto de unión;

X_c , X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

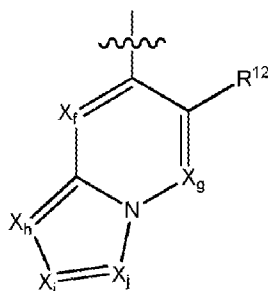
25 $-Y_5-Z_5$

en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:



denota el punto de unión;

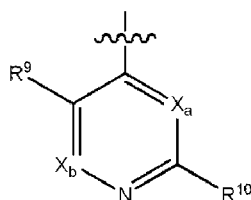
10 R¹² se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquinilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR¹³, en donde R¹³ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

X_h, X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR¹⁴, en donde R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

15 (49) R³ se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

20 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1}, en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH₃, ciano, nitro, acetilenilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R⁹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH₃, ciano, nitro, acetilenilo, CH₂F o CF₂H;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

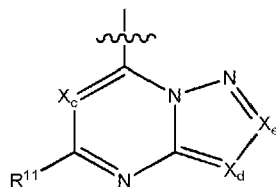
25 -Y₃-Z₃

en donde:

Y₃ está ausente o es C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

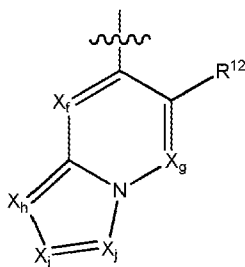


en donde:

Y_5 está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^w), N(R^w)C(O), S(O)₂N(R^w), N(R^w)SO₂, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:



denota el punto de unión;

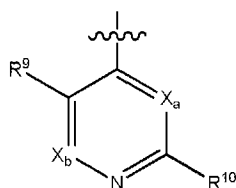
R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH₃, ciano, nitro, acetileno, CH₂F, CF₂H o CF₃;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR¹³, en donde R¹³ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

X_h , X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR¹⁴, en donde R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

(50) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



5 denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano, nitro o acetilenilo;

10 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

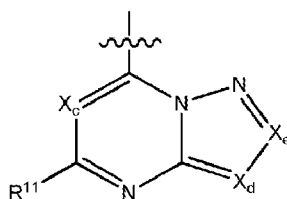


en donde:

Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$ o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

20 ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c , X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH_3 ;

25 R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

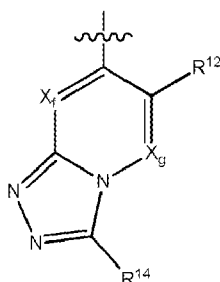


en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

10 en donde:



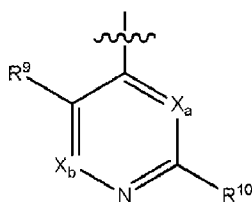
denota el punto de unión; R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

15 R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

(51) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



20 denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano, nitro o acetilenilo;

25 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

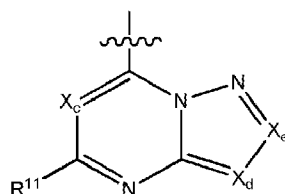


en donde:

Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$ o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

5 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

10 en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

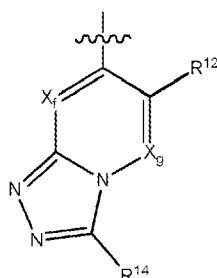
15 $-Y_5-Z_5$

en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

20 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

25

en donde:



denota el punto de unión;

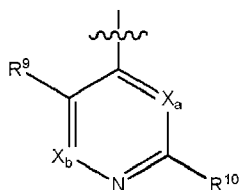
R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

30 X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, OCH₃, CH₂F, CF₂H o CF₃;

(52) R³ se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

5 en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b son ambos CR^{x1}, en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH₃, ciano o acetilenilo;

R⁹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH₃, ciano o acetilenilo;

10 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

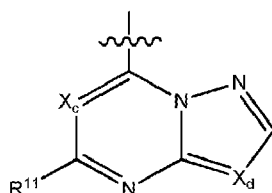


en donde:

15 Y₃ está ausente o es C(O), C(O)O, C(O)N(R^s) o S(O)₂N(R^s), en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

20 Z₃ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z₃ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^uR^v U OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

25 X_c y X_d se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

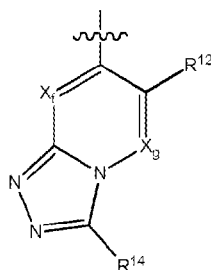


en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 5 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

10 en donde:



denota el punto de unión;

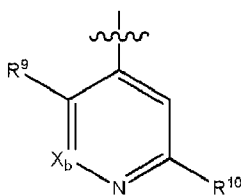
R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

- 15 R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, OCH_3 , CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

(53) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



- 20 denota el punto de unión;

X_b es CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno o cloro;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, o un grupo de la fórmula:

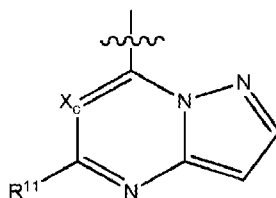
- 25 $-Y_3-Z_3$

en donde:

Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$ o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (2-4C)alquinilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c se selecciona de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

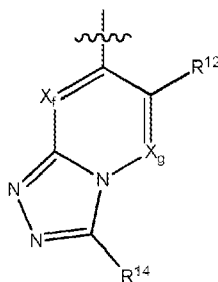


en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:



denota el punto de unión;

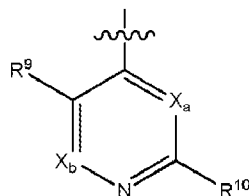
R^{12} se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetileno;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR^{13} , en donde R^{13} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro o metilo;

R^{14} se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, OCH_3 , CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

(54) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

5 en donde:

denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

10 R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



en donde:

15 Y_3 está ausente o es O, $N(R^s)(CR^tR^q)_{q1}$ (donde $q1$ es 0, 1 o 2), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), $S(O)_2N(R^s)$, N(R^s) SO_2 , en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

20 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v o OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

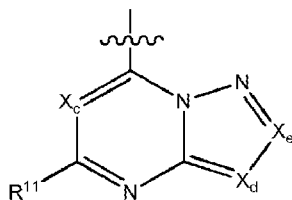


25 en donde:

L_Z está ausente o es un (1-5C)alqueno opcionalmente sustituido por uno o más grupos (1-2C)alquilo; y

30 W_Z es arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y en donde cada arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, amino, ciano o hidroxilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

5 R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



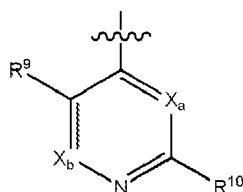
en donde:

10 Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$, en donde R^w y R^x se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)haloalquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

(55) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



20 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetileno, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetileno, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

25 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



en donde:

30 Y_3 está ausente o es O, $N(R^s)(CR^tR^u)_{q1}$ (donde $q1$ es 0, 1 o 2), S, SO, SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $N(R^s)C(O)N(R^t)$, $N(R^s)C(O)O$, $OC(O)N(R^s)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$, en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

35 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v u OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z^3 es opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:

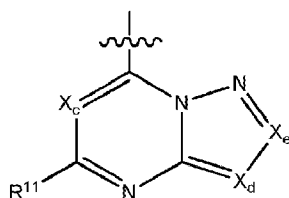


en donde:

L_Z está ausente o es un (1-5C)alquileo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (1-2C)alquilo; y

5 W_Z es arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ o $NR^{xa}R^{xb}$, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

10 X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



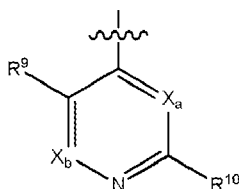
en donde:

15 Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $N(R^w)C(O)N(R^x)$, $N(R^w)C(O)O$, $OC(O)N(R^w)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$, en donde R^w y R^x se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

20 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenoilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)haloalquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

(56) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

25

en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y₃ está ausente o es O, N(R^s)(CR^sR^t)_{q1} (donde q₁ es 0, 1 o 2), S, SO, SO₂, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂, en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 10 Z₃ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterocicilo de 4 a 11 miembros; en donde Z₃ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v U OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; o Z₃ es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:
- 15

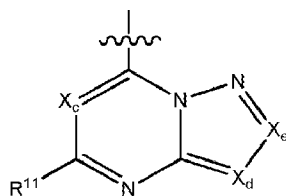


en donde:

L_Z es un (1-5C)alquileo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo u oxo; y

- 20 W_Z es halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:

- 25  denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



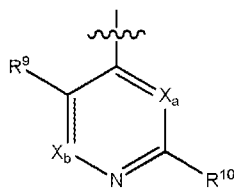
- 30 en donde:

Y₅ está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^w), N(R^w)C(O), N(R^w)C(O)N(R^x), N(R^w)C(O)O, OC(O)N(R^w), S(O)₂N(R^w), N(R^w)SO₂, en donde R^w y R^x se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 35 Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterocicilo; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

(57) R³ se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

- 5 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 10 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O) o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenoilo, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z_3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

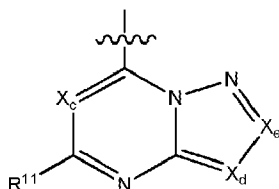


en donde:

L_z está ausente o es un (1-3C)alquilenilo; y

- 25 W_z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



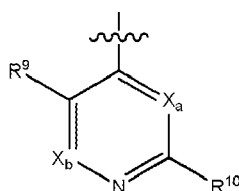
5 en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

10 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamilo, sulfamilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o ciclopropilo;

(58) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

15

en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetileno, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

20 R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetileno, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



25 en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$ o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

30 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamilo, sulfamilo, mercapto, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v u OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; o Z_3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

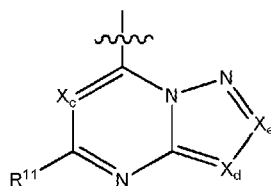


35 en donde:

L_z es un (1-5C)alqueno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo u oxo; y

W_z es halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ o $NR^{xa}R^{xb}$, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:

denota el punto de unión;

- 5 X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



en donde:

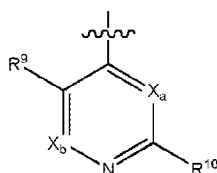
- 10 Y_5 está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) o S(O)₂N(R^w), en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o ciclopropilo;

- 15

(59) R³ se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

- 20 en donde:

denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1}, en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH₃, ciano o acetileno;

R⁹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH₃, ciano o acetileno;

- 25 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 30 Y_3 está ausente o es N(R^s)(CH₂)_{q1} (donde q₁ es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), o S(O)₂N(R^s), en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 5 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o ciclopropilo; o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

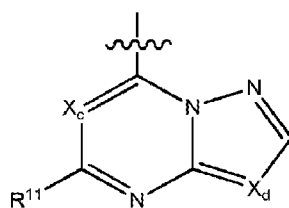


en donde:

L_Z es un (1-3C)alqueno; y

- 10 W_Z es halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ o $NR^{xa}R^{xb}$, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



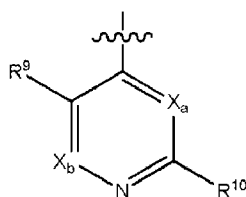
- 15 denota el punto de unión;
- X_c y X_d se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl o CCH_3 ;
- R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



- 20 en donde:
- Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y
- 25 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(60) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F o CF_2H ;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 5 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

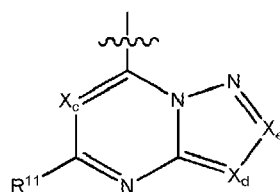


en donde:

- 10 Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^s)$, $N(R^s)C(O)$, $S(O)_2N(R^s)$, $N(R^s)SO_2$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

- 20 X_c , X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



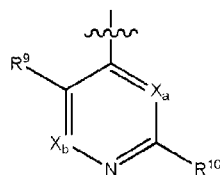
en donde:

- 25 Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^w)$, $N(R^w)C(O)$, $S(O)_2N(R^w)$, $N(R^w)SO_2$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 30 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

(61) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano, nitro o acetilenilo;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

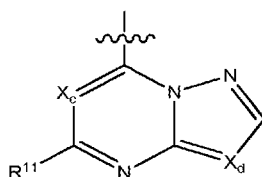


en donde:

Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$ o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenoilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c y X_d se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

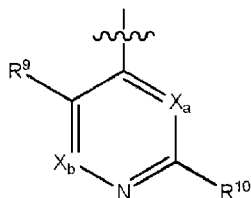
Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquenoilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes

seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(62) R^3 se selecciona de:

- 5 i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b son ambos CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o metilo;

- 10 R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

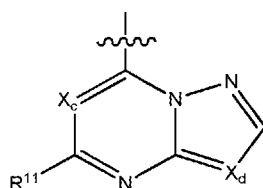


en donde:

- 15 Y_3 está ausente o es $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^s)$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 20 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenoilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



- 25 X_c y X_d se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



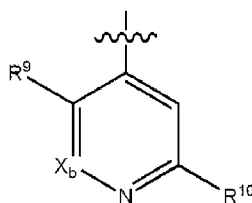
en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 5 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(63) R^3 se selecciona de:

- 10 i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

X_b es CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o metilo;

- 15 R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetileno;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

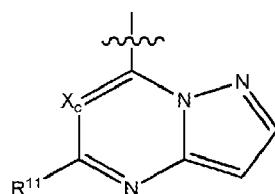


en donde:

- 20 Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$ o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 25 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

X_c se selecciona de N, CH, CF, CCl o CCH_3 ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



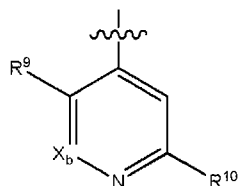
5 en donde:

Y_5 está ausente o es O, $N(R^w)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^w)$ o $S(O)_2N(R^w)$, en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

10 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclo de 5 o 6 miembros; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, NR^yR^z , OR^y , en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(64) R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

15

en donde:



denota el punto de unión;

X_b es CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno o cloro;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetileno;

20 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

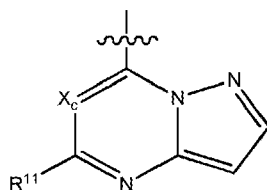


en donde:

25 Y_3 está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R^s)$ o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (2-4C)alquino, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclo de 5 o 6 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

30 ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:

 denota el punto de unión;

X_c se selecciona de N, CH, CF, CCl o CCH₃;

5 R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

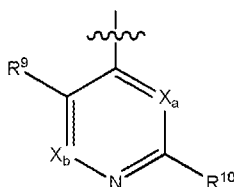


en donde:

Y₅ está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) o S(O)₂N(R^w), en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

10 Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(65) R³ es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

15

en donde:

 denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1}, en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetileno, CH₂F, CF₂H o CF₃;

20 R⁹ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetileno, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



25 en donde:

Y₃ está ausente o es O, N(R^s)(CR^sR^t)_{q1} (donde q₁ es 0, 1 o 2), S, SO, SO₂, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂, en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

30 Z₃ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z₃ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, carbamilo, sulfamilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z³ es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

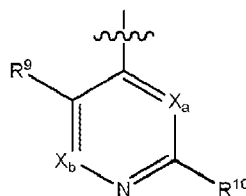
35 $-L_z-W_z$

en donde:

L_z está ausente o es un (1-5C)alquileo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (1-2C)alquilo; y

W_Z es arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y en donde cada arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, amino, ciano o hidroxilo;

(66) R³ es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

- 10 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1}, en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

- 15 R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 20 Y₃ está ausente o es O, N(R^s)(CR^sR^t)_{q1} (donde q₁ es 0, 1 o 2), S, SO, SO₂, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), S(O)₂N(R^s), N(R^s)SO₂, en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 25 Z₃ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z₃ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v U OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z³ es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

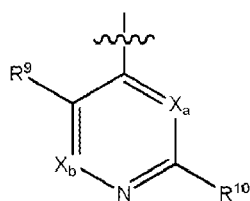


en donde:

L_Z está ausente o es un (1-5C)alquileo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (1-2C)alquilo; y

- 30 W_Z es arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

(67) R³ es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

5 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

10 $-Y_3-Z_3$

en donde:

Y_3 está ausente o es O, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), $S(O)_2N(R^s)$, N(R^s) SO_2 , en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenoilo, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v U OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; o Z^3 es
20 opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

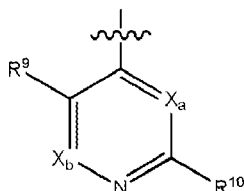
$-L_Z-W_Z$

en donde:

L_Z es un (1-5C)alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo u oxo; y

25 W_Z es halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

(68) R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

30

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

R^9 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

5 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

10 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o ciclopropilo; o Z_3 es opcionalmente
15 además sustituido por un grupo de la fórmula:

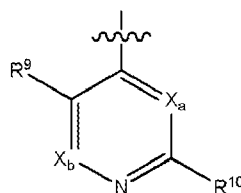


en donde:

L_Z es un (1-3C)alqueno; y

20 W_Z es halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(69) R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

25 X_a es CH o N;

X_b se selecciona de CH, CCl, CF, CBr o CCH₃;

R^9 se selecciona de cloro o ciano;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:

30 $-Y_3-Z_3$

en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), o $S(O)_2N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

35 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y

R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o ciclopropilo; y/o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

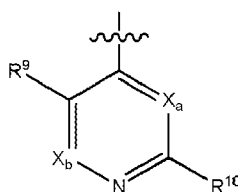


en donde:

5 L_Z está ausente o es un (1-3C)alquileo; y

W_Z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ o $NR^{xa}R^{xb}$, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

(70) R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

10

en donde:



denota el punto de unión;

X_a es CH o N;

15

X_b se selecciona de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetileno;

R^9 se selecciona de cloro o ciano;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano o un grupo de la fórmula:



20

en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (donde q_1 es 0 o 1), $C(O)$, $C(O)O$ o $C(O)N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o metilo; y

25

Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 9 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-3C)alquilo, ciclopropilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v o OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo; o Z_3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:



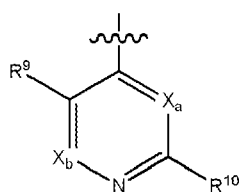
en donde:

30

L_Z es un (1-3C)alquileo; y

W_Z es halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ o $NR^{xa}R^{xb}$, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo;

(71) R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

X_a es CH o N;

- 5 X_b se selecciona de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

R^9 se selecciona de cloro o ciano;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano o un grupo de la fórmula:

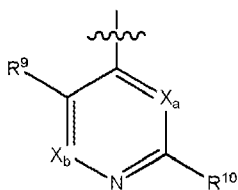
- 10 $-Y_3-Z_3$

en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (donde q_1 es 0 o 1), $C(O)$, $C(O)O$ o $C(O)N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o metilo; y

- 15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 9 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-3C)alquilo, ciclopropilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v u OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo;

(72) R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

- 20 en donde:



denota el punto de unión;

X_a es CH o N;

X_b se selecciona de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

- 25 R^9 se selecciona de cloro o ciano;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi o un grupo de la fórmula:

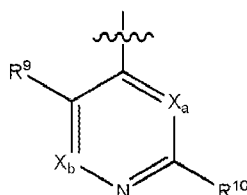


en donde:

Y_3 está ausente o es $C(O)N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z_3 es (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 9 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, ciano, hidroxilo, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v U OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo;

- 5 (73) R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

X_a es CH o N;

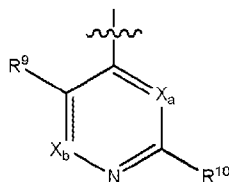
- 10 X_b se selecciona de CH, CCl, CF, CBr o CCH_3 ;

R^9 se selecciona de cloro o ciano;

R^{10} se selecciona de a (3-6C)cicloalquilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 9 miembros; en donde dicho (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 9 miembros es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, ciano, hidroxilo, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v U OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo;

- 15

(74) R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:

- 20 denota el punto de unión;

X_a es CH o N;

X_b se selecciona de CH, CCl, CF, CBr o CCH_3 ;

R^9 se selecciona de cloro o ciano;

R^{10} se selecciona de un heteroarilo de 5 o 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 8 miembros; en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 8 miembros es opcionalmente además sustituido por uno o más grupos sustituyentes independientemente (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxialquilo, ciano o hidroxilo;

- 25

(75) R^3 es un compuesto de Fórmula A tal como se define en uno cualquiera de los párrafos 42 a 74 anteriores;

(76) R^3 es un compuesto de Fórmula B tal como se define en uno cualquiera de los párrafos 42 a 64 anteriores;

- 30 (77) R^3 es un compuesto de Fórmula C tal como se define en uno cualquiera de los párrafos 42 a 53 anteriores.

De manera adecuada, un heteroarilo es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S.

De manera adecuada, un grupo heterociclilo es un anillo de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S. Más adecuadamente, un grupo heterociclilo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S [por ejemplo morfolinilo (por ejemplo, 4-morfolinilo), piridinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinonilo].

De manera adecuada un grupo arilo es fenilo.

De manera adecuada, X_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores. Más adecuadamente, X_1 es como se define en el párrafo (9) anterior.

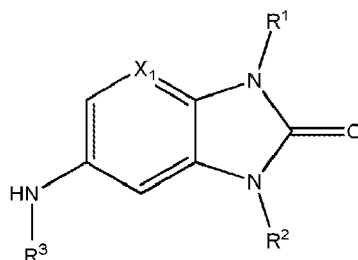
De manera adecuada, X_2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (10) a (14) anteriores. Más adecuadamente, X_2 es como se define en el párrafo (14) anterior.

De manera adecuada, R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores. Más adecuadamente, R^1 es como se define en el párrafo (19) anterior.

De manera adecuada, R^2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (20) a (41) anteriores. Más adecuadamente, R^2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) o (41) anteriores.

Más adecuadamente, R^3 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores. Más adecuadamente R^3 es como se define en el párrafo (74) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, X_2 es CH, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural la (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Ia

en donde cada uno de X_1 , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ia:

X_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores;

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

R^2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (20) a (41) anteriores; y

R^3 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ia:

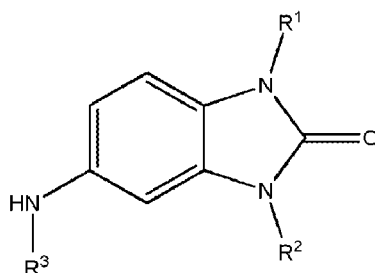
X_1 es como se define en el párrafo (9) anteriores;

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

R^2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (41) anteriores; y

R^3 es como se define en el párrafo (74) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, X_1 y X_2 are CH, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural Ib (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Ib

en donde cada uno de R¹, R² y R³ son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ib:

R¹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

5 R² es como se define en uno cualquiera de los párrafos (20) a (41) anteriores; y

R³ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores.

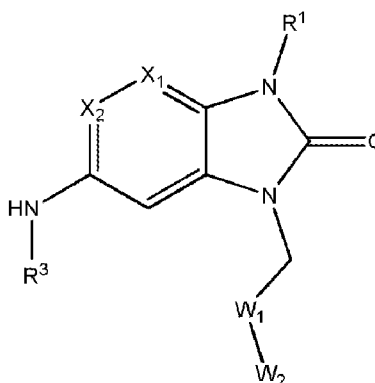
En otra realización de los compuestos de Fórmula Ib:

R¹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

R² es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (41) anteriores; y

10 R³ es como se define en el párrafo (74) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, R² es de la fórmula que se muestra a continuación, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural Ic (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Ic

15 en donde cada uno de X₁, X₂, R¹, R³, W¹ y W² son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ic:

X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores;

X₂ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (10) a (14) anteriores;

R¹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

20 W¹ y W² son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (20) a (39) anteriores; y

R³ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ic:

X₁ es como se define en el párrafo (9) anteriores;

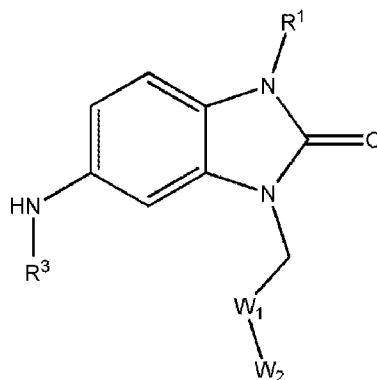
X_2 es como se define en el párrafo (14) anteriores;

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

W^1 y W^2 son como se definen en el párrafo (39) anterior; y

R^3 es como se define en el párrafo (74) anterior.

- 5 En un grupo particular de compuestos de la invención, X_1 y X_2 are CH y R^2 es de la fórmula que se muestra a continuación, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural Id (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Id

en donde cada uno de R^1 , R^3 , W^1 y W^2 son como se definen aquí anteriormente

- 10 En una realización de los compuestos de Fórmula Id:

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

W^1 y W^2 son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (20) a (39) anteriores; y

R^3 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores.

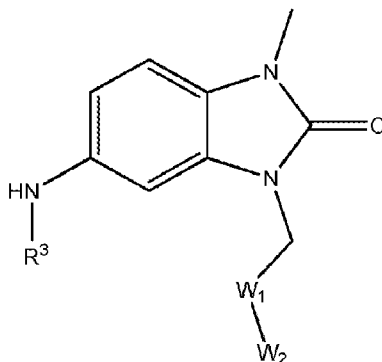
En otra realización de los compuestos de Fórmula Id:

- 15 R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

W^1 y W^2 son como se definen en el párrafo (39) anterior; y

R^3 es como se define en el párrafo (74) anterior.

- 20 En un grupo particular de compuestos de la invención, X_1 y X_2 are CH, R^1 es metilo y R^2 es de la fórmula que se muestra a continuación, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural Ie (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Ie

en donde cada uno de R^3 , W^1 y W^2 son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ie:

W^1 y W^2 son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (20) a (39) anteriores; y

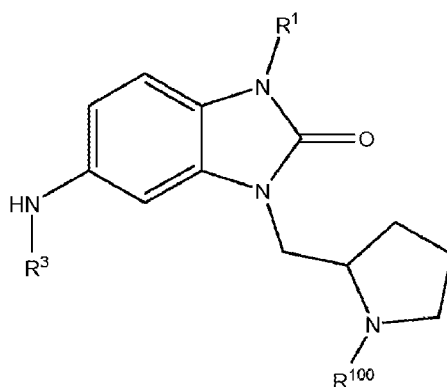
R^3 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores.

5 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ie:

W^1 y W^2 son como se definen en el párrafo (39) anterior; y

R^3 es como se define en el párrafo (74) anterior.

10 En un grupo particular de compuestos de la invención, X_1 y X_2 are CH y R^2 es de la fórmula que se muestra a continuación, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural If (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula If

en donde cada uno de R^1 , R^3 y R^{100} son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula If:

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

15 R^3 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores; y

R^{100} es como se define en uno cualquiera de los párrafos (27) a (29), o (33) a (38) anteriores.

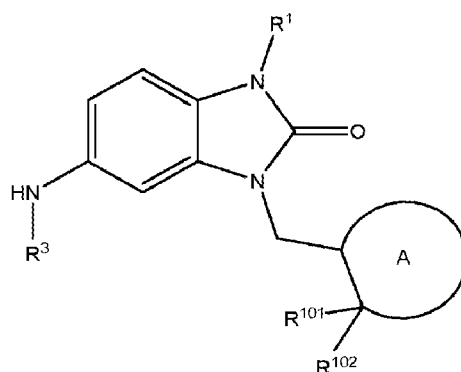
En otra realización de los compuestos de Fórmula If:

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

R^3 es como se define en el párrafo (74) anterior; y

20 R^{100} es $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} se selecciona de (1-2C)alquilo.

En un grupo particular de compuestos de la invención, X_1 y X_2 are CH y R^2 es de la fórmula que se muestra a continuación, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural Ig (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Ig

en donde cada uno de R^1 , R^3 , R^{101} , R^{102} y el anillo A son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ig:

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

5 R^3 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores; y

R^{101} , R^{102} y el anillo A son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (27) a (41), o (43) a (50) anteriores.

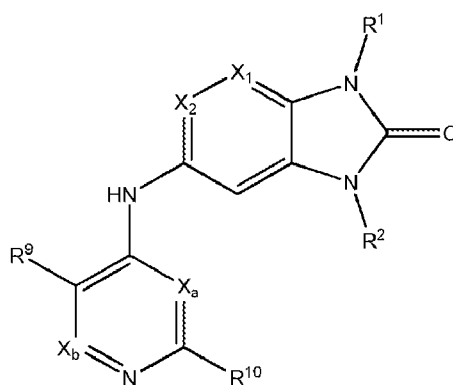
En otra realización de los compuestos de Fórmula Ig:

R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

R^3 es como se define en el párrafo (74) anterior; y

10 R^{101} , R^{102} y el anillo A son como se definen en los párrafos (37) o (38) anteriores.

En un grupo particular de compuestos de la invención, los compuestos tienen la fórmula estructural Ih (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Ih

15 en donde cada uno de X_1 , X_2 , X_a , X_b , R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ih:

X_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores;

X_2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (10) a (14) anteriores;

X_a y X_b son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores;

20 R^1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

R² es como se define en uno cualquiera de los párrafos (20) a (41) anteriores;

R⁹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores; y

R¹⁰ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores.

En otra realización de los compuestos de Fórmula Ih:

5 X₁ es como se define en el párrafo (9) anterior;

X₂ es como se define en el párrafo (14) anterior;

X_a y X_b son como se definen en el párrafo (71) anterior;

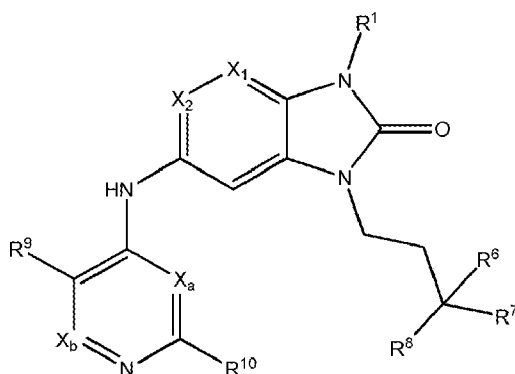
R¹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

R² es como se define en uno cualquiera de los párrafos (39) a (41) anteriores;

10 R⁹ es como se define en el párrafo (74) anterior; y

R¹⁰ es como se define en el párrafo (74) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, los compuestos tienen la fórmula estructural Ij (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula Ij

15

en donde cada uno de X₁, X₂, X_a, X_b, R¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen aquí anteriormente.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ij:

X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores;

X₂ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (10) a (14) anteriores;

20 X_a y X_b son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores;

R¹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (15) a (19) anteriores;

R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno como se define en uno cualquiera de los párrafos (38) a (39) anteriores;

R⁹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores; y

R¹⁰ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (42) a (74) anteriores.

25 En otra realización de los compuestos de Fórmula Ij:

X₁ es como se define en el párrafo (9) anterior;

X₂ es como se define en el párrafo (14) anterior;

X_a y X_b son como se definen en el párrafo (74) anterior;

R¹ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (17) a (19) anteriores;

R⁶ es OH;

R⁷ y R⁸ are CH₃;

R⁹ es como se define en el párrafo (74) anterior; y

R¹⁰ es como se define en el párrafo (74) anterior.

- 5 Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y, en particular, cualquiera de los siguientes:
6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;
- 10 ácido 6-cloro-5-ciano-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxílico;
6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[[1-metil-2-oxo-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida;
ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;
6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;
- 15 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
7-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
2-bromo-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 20 2-cloro-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;
5-[(2,5-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona;
7-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
4-cloro-6-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirimidin-5-carbonitrilo;
- 25 5-[(2,3-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
3-fluoro-7-[(3-(2-hidroxi-butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de metilo;
- 30 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de isopropilo;
6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
ácido 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;
- 35 3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-propanoato de metilo;
4-[6-[(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
6-Cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 40 (2S)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;

- 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(metilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 4-[6-[[6-(but-3-inilcarbamoil)-2-cloro-3-ciano-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 5 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(dimetilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 6-Cloro-5-ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;
- 7-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-idroxi-butanoato de metilo;
- 10 2-Cloro-4-[[3-(2,3-dihidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metoxi-butanoato de metilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-etoxi-butanoato de metilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-(ciclopropilmetoxi)butanoato de metilo;
- 15 2-cloro-4-[[3-(2-idroxi-3-pirazol-1-il-propil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-[[3-(2-cianobutil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-[[3-[(3S)-3-idroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo;
- (2R)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- 20 N-[3-[6-[(2-Cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-1-metil-propil]acetamida;
- 5-Cloro-N-etil-4-[[3-(3-idroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida;
- 5-[[5-Cloro-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-idroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 1-(5-cloro-4-((3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 5-((5-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-idroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 40 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 1-(5-cloro-4-((3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 5 5-((5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-(2-(1-hidroxiciclobutil)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(metilsulfonyl)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 25 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(3-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-((2-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 30 2-((6-((2-cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5-((6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 35 5-((5-cloro-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 45 5-((5-cloro-2-(etil(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,2-dimetil-6-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 10 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona;
- 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2S,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 5-((5-cloro-2-((2R,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-bromo-5-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-((5-etil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 30 4-cloro-6-((6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-((5-etil-3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 35 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-5-((2,5,6-tricloropirimidin-4-il)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- (R)-6-cloro-5-ciano-4-((3-(3-metoxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-N-metilpicolinamida;
- 40 4-((3-(3-acetamido-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-6-cloro-5-ciano-N-metilpicolinamida;
- 5-((5,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-etil-2-idroxiciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;

- 2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 5-((5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-3-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(2-(dimetilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 15 (S)-2-cloro-4-((3-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 20 (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-idroxi-etil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(((2R,4S)-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-(etilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 25 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-3-metilhex-5-in-1-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-4-metoksi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-3-metilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 30 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-2,3-dimetilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-3,4-dimetilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((3-bromopiridin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((3-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 5-((5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- (S)-5-((5-cloro-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 (S)-7-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(2-(3,5-dimetil-2-oxooxazolidin-5-il)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 10 2-cloro-4-((1-metil-3-((5-metil-2-oxooxazolidin-4-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- (R)-2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 35 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 45 5-((2-((1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 5-((2-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 5-((5-cloro-2-((3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 10 6-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(8,8-difluoro-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-azaadamantan-2-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 4-cloro-6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-3,5-dimetilazepan-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 5-((5-cloro-2-(3-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-(2-morfolinoetil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 (E)-4-(5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enoato de etilo;
- 5-((5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-[[5-cloro-2-[(3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-(2-hidroxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)bencimidazol-2-ona;
- 45 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-3-carbonitrilo;
- 5 5-((5-cloro-2-(4-(morfolinometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(morfolinometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 5-((5-cloro-2-(2-metil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona; o 5-((5-cloro-2-(2-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona.
- 20 Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y, en particular, cualquiera de los siguientes:
- 6- Cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
- 2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;
- 25 ácido 6-cloro-5-ciano-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxílico;
- 6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[[1-metil-2-oxo-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida;
- ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;
- 6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;
- 30 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
- 7-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3- metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoatode metilo;
- 2-bromo-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 35 2-cloro-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;
- 5-[(2,5-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 7-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo-[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 4-cloro-6-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirimidin-5-carbonitrilo;
- 40 5-[(2,3-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 3-fluoro-7-((3-(2-hidroxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]-imidazol-5-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;

- 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de metilo;
- 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
- 5 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de isopropilo;
- 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
- ácido 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;
- 3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-propanoato de metilo;
- 4-[6-[(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 10 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
- 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- (2S)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(metilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 15 4-[6-[[6-(but-3-inilcarbamoil)-2-cloro-3-ciano-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(dimetilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 6-Cloro-5-ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;
- 20 7-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-hidroxi-butanoato de metilo;
- 2-Cloro-4-[[3-(2,3-dihidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metoxi-butanoato de metilo;
- 25 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-etoxi-butanoato de metilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-(ciclopropilmetoxi)butanoato de metilo;
- 2-cloro-4-[[3-(2-hidroxi-3-pirazol-1-il-propil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-[[3-(2-cianobutil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 30 2-cloro-4-[[3-[(3S)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo;
- (2R)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- N-[3-[6-[(2-Cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-1-metil-propil]acetamida;
- 5-Cloro-N-etil-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida;
- 35 5-[[5-Cloro-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 40 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;

- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 1-(5-cloro-4-((3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 5-((5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 5-((5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 2-cloro-4-((3-(2-(1-hidroxiciclobutil)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(3-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-((2-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 40 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-((6-((2-cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5-((6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 45

- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N, N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 5-((5-cloro-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 5-((5-cloro-2-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(etil(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,2-dimetil-6-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona;
- 25 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 5-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2S,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2R,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-bromo-5-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-((5-etil-2-oxoxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 45 4-cloro-6-((6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;

- 2-cloro-4-((3-((5-etil-3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((6-fluoro-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-5-((2,5,6-tricloropirimidin-4-il)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- (R)-6-cloro-5-ciano-4-((3-(3-metoxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-N-metilpicolinamida;
- 4-((3-(3-acetamido-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-6-cloro-5-ciano-N-metilpicolinamida;
- 5-((5,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-etil-2-idroxiciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-idroxi-2-metilciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-3-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(2-(dimetilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-idroxi-etil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(((2R,4S)-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-(etilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-3-metilhex-5-in-1-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-3-metilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3-idroxi-3-metilbutil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-idroxi-2,3-dimetilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;

- 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3,4-dimetilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((3-bromopiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 5-((3-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 (S)-5-((5-cloro-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- (S)-7-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 20 2-cloro-4-((3-(2-(3,5-dimetil-2-oxooxazolidin-5-il)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-((5-metil-2-oxooxazolidin-4-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona; o
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y, en particular, cualquiera de los siguientes:

- 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
- 5 2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;
- ácido 6-cloro-5-ciano-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxílico;
- 6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[[1-metil-2-oxo-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida;
- ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;
- 6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;
- 10 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
- 7-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 15 2-bromo-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;
- 5-[(2,5-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 7-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo-[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 20 4-cloro-6-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirimidin-5-carbonitrilo;
- 5-[(2,3-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 3-fluoro-7-[(3-(2-hidroxi-butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]-imidazol-5-il)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
- 25 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de metilo;
- 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
- 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de Isopropilo;
- 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
- 30 ácido 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;
- 3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-propanoato de metilo;
- 4-[6-[(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
- 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 35 (2S)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(metilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 4-[6-[[6-(but-3-inilcarbamoil)-2-cloro-3-ciano-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 40 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(dimetilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;

6-Cloro-5-ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-benzimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;

7-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;

4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-2-hidroxi-butanoato de metilo;

5 2-Cloro-4-[[3-(2,3-dihidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;

4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-2-metoxi-butanoato de metilo;

4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-2-etoxi-butanoato de metilo;

4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]butanoato de metilo;

4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-2-(ciclopropilmetoxi)butanoato de metilo;

10 2-cloro-4-[[3-(2-hidroxi-3-pirazol-1-il-propil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;

2-cloro-4-[[3-(2-cianobutil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;

2-cloro-4-[[3-[(3S)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;

2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo;

(2R)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]butanoato de metilo;

15 N-[3-[6-[(2-Cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-1-metil-propil]acetamida;

5-Cloro-N-etil-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida; o

5-[[5-Cloro-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-benzimidazol-2-ona.

20 Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que constituyen los compuestos de fórmula (I), o subfórmulas la a lj, típicamente se eligen de manera que el peso molecular del compuesto de fórmula (I) no exceda de 1000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 900, por ejemplo inferior a 800, inferior a 750, inferior a 700 o inferior a 650. Más preferiblemente, el peso molecular es inferior a 600 y, por ejemplo, es 550 o inferior.

25 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico, metanosulfonato o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

30 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro

35 grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

40

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; Por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los

45 métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase discusión en Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos,

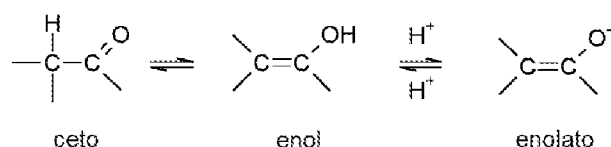
50 diastereoisómeros e isómeros geométricos y mezclas de los mismos que poseen actividad antiproliferativa.

La presente invención también abarca compuestos de la invención como se definen en el presente documento que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos ^1H , $^2\text{H}(\text{D})$ y $^3\text{H}(\text{T})$; el C puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; y el O puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

- 5 También debe entenderse que ciertos compuestos de Fórmula (I), o subfórmulas la a Ij, pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad antiproliferativa.

También debe entenderse que ciertos compuestos de Fórmula I, o subfórmulas la a Ij, pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las formas que poseen actividad antiproliferativa.

- 10 Los compuestos de Fórmula I, o subfórmulas la a Ij, pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a compuestos de Fórmula I, o subfórmulas la a Ij, incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y sólo una se describe o muestra específicamente, todas las demás están abarcadas no obstante por la Fórmula I, o las subfórmulas la a Ij. Ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, alcohol amida/imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo y nitro/aci-nitro.



- 20 Los compuestos de fórmula I, o subfórmulas la a Ij, que contienen una función amina, también pueden formar N-óxidos. Una referencia en el presente documento a un compuesto de Fórmula I, o subfórmulas la a Ij, que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico), véase, por ejemplo Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden prepararse mediante el procedimiento de L.W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en donde el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (mCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

- 30 Los compuestos de Fórmula (I), o subfórmulas la a Ij, pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo modificador de propiedades. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a Ij, y derivados de amida escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a Ij.

- 40 Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de Fórmula (I), o subfórmulas la a Ij, como se definen anteriormente en el presente documento, cuando están disponibles mediante síntesis orgánica y cuando están disponibles dentro del cuerpo humano o animal mediante escisión de un profármaco del mismo. Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de Fórmula I, o subfórmulas la a Ij, que se producen por medios sintéticos orgánicos y también aquellos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a Ij, puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

- 45 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a Ij, es aquel que se basa en un criterio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Se han descrito diversas formas de profármaco, por ejemplo en los siguientes documentos:

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
 b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
 50 c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);

f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);

g) J. Rautio, et al. *Nature Reviews Drug Discovery* (2018);

5 h) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; y

i) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula I, o subfórmulas la a lj, que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* del mismo. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de Fórmula I, o subfórmulas la a lj, que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de C1-6alquilo tales como ésteres metílicos, etílicos y terc-butílicos, ésteres de C1-6alcóximetilo tales como ésteres metoximetílicos, ésteres de C1-6alcanoiloximetilo tales como ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de 3-ftalidilo, C3-8cicloalquilcarboniloxi- C1-6alquil ésteres tales como ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxi-ésteres, 2-oxo-1,3-dioxolenilmetil ésteres tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetil ésteres y C1-6alcóxicarboniloxi-C1-6alquil ésteres tales como metoxicarboniloximetil y 1-metoxicarboniloxi-ésteres.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a lj, que posee un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible *in vivo* del mismo. Un éster o éter escindible *in vivo* de un compuesto de Fórmula I, o subfórmulas la a lj, que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo original. Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluidos ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos C1-10 alcanoílo tales como acetilo, benzoílo, fenilacetilo y grupos benzoílo y fenilacetilo sustituidos, grupos C1-10 alcóxicarbonilo tales como etoxicarbonilo, N,N-(C1-6)2carbamoílo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoílo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C1-4alquil)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a lj, que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* del mismo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoníaco, una C1-4 alquilamina tal como metilamina, una (C1-4alquil)2amina tal como dimetilamina, N-etil-N-metilamina o dietilamina, una C1-4 alcóxi-C2-4alquilamina tal como 2-metoxietilamina, una fenil-C1-4alquilamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de la misma.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de Fórmula I, o subfórmulas la a lj, que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible *in vivo* del mismo. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con grupos C1-10alcanoílo tales como grupos acetilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos. Ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoílo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquil C1-4)piperazin-1-ilmetilo.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a lj, pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a lj. Como se indicó anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a lj, también pueden ejercerse mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Adecuadamente, la presente invención excluye cualquier compuesto individual que no posea la actividad biológica definida en el presente documento.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. Los procesos particulares para la preparación de estos compuestos se describen con más detalle en los ejemplos adjuntos.

En la descripción de los métodos sintéticos descritos en el presente documento y en cualquier método sintético referenciado que se utilice para preparar los materiales de partida, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción y la

duración del experimento y procedimientos de tratamiento, pueden ser seleccionados por una persona experta en la técnica.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizados.

- 5 Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos en el presente documento, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuándo se requiere dicha protección y cómo se pueden colocar dichos grupos protectores y luego eliminarlos.

- 10 Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima alteración de los grupos en otras partes de la molécula.

- 15 Por tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

- 20 A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse mediante, por ejemplo, hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, se puede eliminar un grupo acilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y se puede eliminar un grupo arilmetóxicarbonilo tal como un grupo bencilóxicarbonilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

- 30 Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

- 35 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

También se pueden utilizar resinas como grupo protector.

La metodología empleada para sintetizar un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a lj, variará dependiendo de la naturaleza de X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^3 y cualquier grupo sustituyente asociado con los mismos. Los procesos adecuados para su preparación se describen con más detalle en los Ejemplos adjuntos.

- 45 Una vez que se ha sintetizado un compuesto de Fórmula (I), o subfórmulas la a lj, mediante cualquiera de los procesos definidos en el presente documento, los procesos pueden comprender además las etapas adicionales de:

(i) eliminar cualquier grupo protector presente;

(ii) convertir el compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

(iii) formar una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

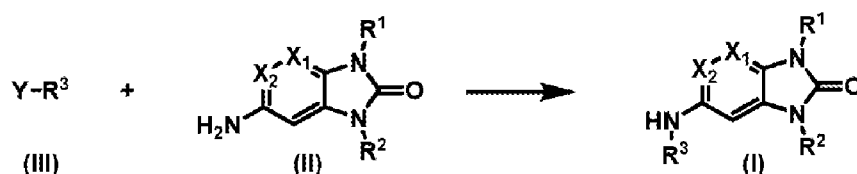
- 50 (iv) formar un profármaco del mismo.

Un ejemplo de (ii) anterior es cuando se sintetiza un compuesto de Fórmula (I) y luego uno o más de los grupos de X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^3 se puede hacer reaccionar adicionalmente para cambiar la naturaleza del grupo y proporcionar un compuesto alternativo de Fórmula (I). Por ejemplo, el compuesto puede hacerse reaccionar para convertir cualquier grupo R en un grupo sustituyente distinto de hidrógeno.

Los compuestos resultantes de Fórmula (I), o subfórmulas Ia a Ij, pueden aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar mediante las rutas sintéticas generales (por ejemplo, Esquemas 1 a 7) siguientes, cuyos ejemplos específicos se describen con más detalle en los Ejemplos.

Esquema 1



5

en donde Y es un halógeno tal como Cl, Br, I o una alternativa adecuada tal como OTf y R¹, R², R³, X₁, X₂ son grupos apropiados elegidos entre los definidos anteriormente.

10

La reacción entre aminas aromáticas (II) y haluros de arilo o reactivos equivalentes apropiados (III) para formar compuestos de fórmula (I) como se muestra en el Esquema 1 se puede llevar a cabo a temperatura elevada (por ejemplo, 60-180 °C), utilizando métodos convencionales o calentamiento por microondas, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado, tal como NMP, DMA, DMF, dioxano o acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base (tal como trietilamina o DIPEA) o sin base. Las condiciones de reacción alternativas incluyen el uso de un catalizador de metal de transición tal como Pd₂(dba)₃ combinado con un ligando adecuado tal como Xantphos, en presencia de una base tal como carbonato de cesio a temperatura elevada (tal como 140 °C), usando un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como tolueno o mezclas de tolueno y DMF o NMP.

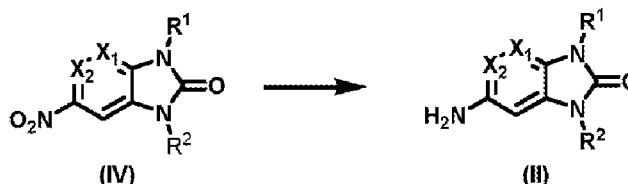
15

Un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) mediante métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

20

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse de proveedores comerciales, prepararse como se describe en el Esquema 2 o mediante otros métodos conocidos en la técnica. Los compuestos (III) pueden obtenerse de proveedores comerciales o prepararse mediante los métodos informados.

Esquema 2



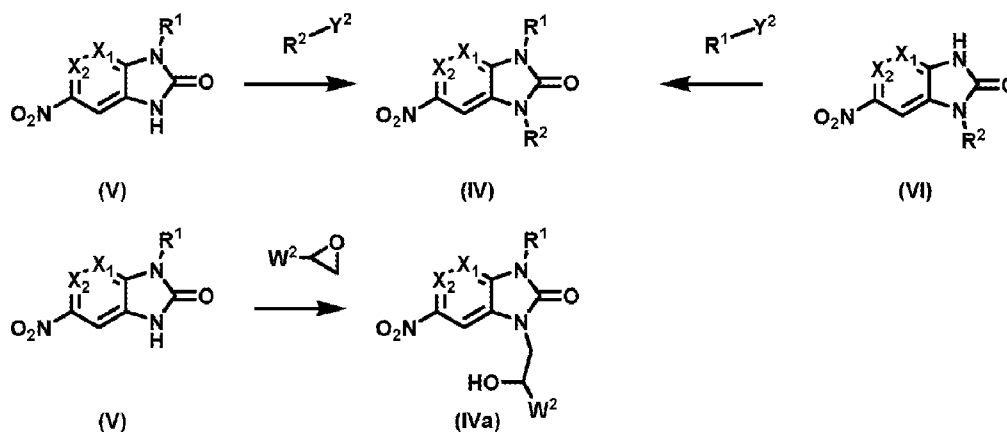
en donde, R¹, R², R³, X₁, X₂ son grupos apropiados elegidos entre los definidos anteriormente.

25

La reducción de compuestos nitro (IV) a aminas aromáticas (II) se puede llevar a cabo mediante numerosos métodos que son bien conocidos en la técnica. La hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador metálico como paladio, normalmente sobre soporte de carbono, en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes tales como etanol, metanol, acetato de etilo o etanol/NMP a temperatura ambiente o elevada (tal como 60 - 75 °C) usando calentamiento convencional o por microondas. Estas reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno o, alternativamente, mediante "hidrogenación por transferencia" utilizando un reactivo tal como formiato de amonio o

triethylsilano. Se conocen otros enfoques en la técnica que incluyen el uso de reducciones mediadas por cloruro de estaño, hierro o zinc. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener de proveedores comerciales, preparados mediante los métodos mostrados en el Esquema 3 o mediante otros métodos conocidos en la técnica.

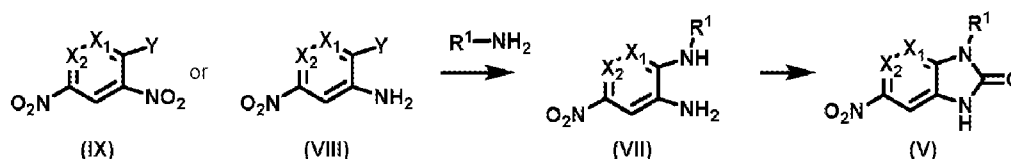
Esquema 3



- 5 en donde, Y^2 es un halógeno tal como Cl, Br, I o una alternativa adecuada tal como OT, OM y R^1 , R^2 , W^2 , X_1 , X_2 son grupos apropiados elegidos entre los definidos anteriormente.

La introducción del grupo R^2 en compuestos (V) se puede llevar a cabo mediante alquilación para formar compuestos (IV). Las condiciones de alquilación son bien conocidas en la técnica e incluyen el uso de un haluro de alquilo, tosilato o equivalente (Y^2-R^2 , tal como yodometano o 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metil-butilo) en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo o DMF, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo, 60 - 100 ° C). Donde Y^2 no es yoduro, se puede añadir yoduro de potasio a las condiciones de reacción para aumentar la tasa de reacción. Se pueden usar agentes alquilantes alternativos tales como epóxidos para formar compuestos de fórmula (IV), específicamente aquellos con estructura (IVa). De manera similar, los compuestos (IV) pueden formarse mediante alquilación de compuestos (VI) con el agente alquilante Y^2-R^1 , o con epóxidos o con otros reactivos apropiados. Particularmente donde $R^1=R^2$, los compuestos (IV) pueden formarse mediante alquilaciones sucesivas a partir de compuestos donde $R^1=R^2=H$. donde R^1 y R^2 son diferentes, este enfoque puede conducir a mezclas de compuestos que podrían separarse usando métodos conocidos. Alternativamente, se puede aplicar la conocida reacción de Mitsunobu para convertir los compuestos (V) o (VI) en (IV) usando un alcohol apropiado R^2-OH . Se puede utilizar una manipulación adicional de los compuestos (IV) mediante métodos conocidos para modificar R^1 , R^2 . Por ejemplo, expansión del anillo de un grupo epóxido a un grupo oxazolidinona mediante métodos conocidos que incluyen la apertura del anillo con amoníaco o una amina, seguida de ciclización con un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno o carbonato de disuccinimidilo. Ciertos compuestos de fórmula (V) y (VI) están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos conocidos. Compuestos nitro tales como (IV) (V) y (V), particularmente donde $X_2 = F$, halo, alquilo, también puede prepararse mediante nitración utilizando métodos conocidos. Los compuestos (V) también se pueden preparar como se describe en el Esquema 4. Agentes alquilantes Y^2-R^1 , Y^2-R^2 están disponibles comercialmente, o se preparan como se describe en el Esquema 6 o mediante métodos conocidos tales como tosilación o mesilación de un alcohol, o conversión de un alcohol en un haluro. Los epóxidos pueden obtenerse de proveedores comerciales o prepararse mediante métodos conocidos tales como la oxidación de alquenos con mCPBA.

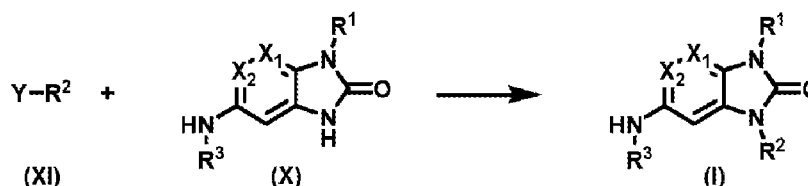
Esquema 4



en donde Y es un halógeno tal como Cl, Br, I o una alternativa adecuada tal como OTs, OTf y R^1 , X_1 , X_2 son grupos apropiados elegidos entre los definidos anteriormente.

Los compuestos (V) pueden formarse mediante ciclización de compuestos diamino (VII). Las condiciones posibles incluyen el uso de carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) en acetonitrilo a temperatura ambiente, pero se conocen bien en la técnica condiciones alternativas para estas ciclizaciones utilizando reactivos tales como carbonildiimidazol, trifosgeno y urea. Los compuestos (VII) pueden formarse mediante reacción de los compuestos (VIII) con una amina apropiada R^1-NH_2 . Las condiciones adecuadas para estas transformaciones incluyen el uso de una base (tal como DIPEA) en un disolvente apropiado (tal como NMP) a temperatura elevada (tal como 180 °C), aunque los expertos en la técnica conocen muchas condiciones alternativas para esta clase de transformación que incluye acoplamientos catalizados por metales. Alternativamente, los compuestos di-nitro (IX) más reactivos se pueden usar para preparar (VII) mediante desplazamiento de halógeno seguido de reducción con nitro como se describe en la literatura, por ejemplo Freitag et al, Bioorg. Med. Chem. 2011 p3669-3677. Aminas R^1-NH_2 y los nitrocompuestos (IX) y (VIII) pueden prepararse mediante métodos conocidos u obtenerse de proveedores comerciales.

Esquema 5

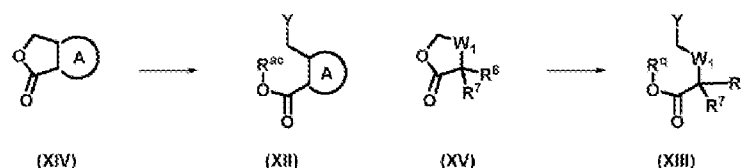


en donde, Y es un halógeno tal como Cl, Br, I o una alternativa adecuada tal como OTf, OTs y R^1 , R^2 , R^3 , X_1 , X_2 son grupos apropiados elegidos entre los definidos anteriormente.

La introducción del grupo R^2 en compuestos (X) se puede llevar a cabo mediante alquilación usando compuestos (XI) para formar compuestos (I), usando condiciones tales como las descritas en el Esquema 3 u otras conocidas en la técnica. También se pueden usar reactivos similares tales como epóxidos para formar compuestos (I) a partir de (X). La reacción de Mitsunobu descrita en el Esquema 3 también se puede usar para formar ciertos compuestos (I) a partir de (X) usando un alcohol R^2-OH . En particular, el uso del reactivo de Mitsunobu CMBP (disponible en TCI Chemicals) como se describe en, Pure Appl. Chem. 1999,(71), 6, 1053-1057 puede permitir que esta reacción funcione eficazmente, a pesar de la acidez relativamente débil de los compuestos (X). Típicamente, esta reacción se lleva a cabo a temperatura elevada (tal como 60-100 °C) en un disolvente o mezcla de disolventes apropiado tales como DMF y THF.

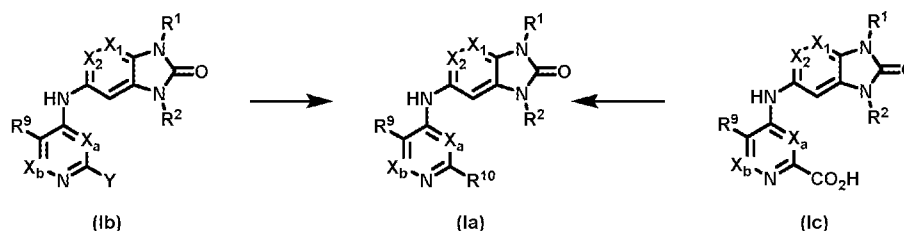
La alquilación puede ocurrir en las posiciones deseadas o en otras posiciones, la elección apropiada de las condiciones de reacción puede modificar la selectividad y los regioisómeros formados pueden ser separables mediante el uso apropiado de técnicas de purificación conocidas tales como HPLC, cromatografía instantánea y cristalización. Los compuestos (X) se pueden preparar mediante métodos que incluyen los descritos en el Esquema 1. Los compuestos (XI) pueden estar disponibles comercialmente, prepararse como se describe en el Esquema 6 o mediante métodos conocidos tales como tosilación o mesilación de un alcohol, o conversión de un alcohol en un haluro. Los epóxidos pueden obtenerse de proveedores comerciales o prepararse mediante métodos conocidos. La funcionalidad de R^2 puede enmascararse en el compuesto (XI) mediante el uso de grupos protectores, que pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis. La aplicación de grupos protectores es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, el auxiliar Schollkopf se puede utilizar como una forma protegida de derivados de aminoácidos como se describe en Ma et al J. Org. Chem., 2001, pp 4525-4542.

Esquema 6



en donde, Y es un halógeno tal como Br, I y W_1 , R^6 , R^7 , R^q , R^{ac} y A son grupos apropiados elegidos entre los definidos anteriormente.

Agentes alquilantes de fórmula general (XII) o (XIII) [equivalentes a los compuestos (XI) para grupos R^2 específicos] donde Y = yodo se puede preparar usando condiciones análogas a las reportadas en Bartrum et al, Synlett 2009 p2257-2260, mediante la apertura del anillo mediada por yodotrimetilsilano de la lactona (XIV) o (XV) y la extinción del éster sililo resultante con un alcohol R_q-OH o $Rac-OH$. Alternativamente, se puede emplear la apertura del anillo de (XIV) o (XV) con un alcohol tal como metanol para formar ésteres análogos a (XII) y (XIII), excepto cuando $Y = OH$, que luego se puede convertir adicionalmente en agentes alquilantes mediante métodos conocidos. Esta ruta se ejemplifica en el documento WO 2009/097578 A1, 2009, p.244-245. (XIV) y (XV) pueden obtenerse de proveedores comerciales o prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Esquema 7

en donde, Y es un halógeno tal como Cl, Br, I o una alternativa adecuada tal como OTf, OTs y R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , X_1 , X_2 , X_a , X_b son grupos apropiados elegidos entre los definidos anteriormente.

Un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) mediante métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos de esto están representados en este esquema. Un subconjunto de compuestos de fórmula (I) representados por la fórmula (Ia) puede formarse a partir de compuestos de fórmula (Ib) mediante métodos conocidos, incluida la sustitución nucleofílica aromática con una amina apropiada, o con un heterociclo que contiene un NH (tal como una piperidina o morfolina), o con un heteroarilo que contiene un NH (tal como un pirazol), o con un alcohol. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo a temperatura elevada, en un disolvente apropiado (tal como DMF, NMP, etanol o acetonitrilo) y pueden beneficiarse de la adición de una base (tal como cesio u otros carbonatos metálicos, DIPEA, trietilamina o hidruro de sodio), y en algunos casos mediante la adición de un catalizador metálico y un ligando apropiados. La catálisis de metales también se puede utilizar para reacciones de (Ib) con ácidos o ésteres borónicos mediante la conocida reacción de Suzuki, o con otros compuestos organometálicos (tal como especies de organoestaño) en reacciones similares (incluida la reacción de Stille). Los ácidos (Ic) se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ia) usando métodos conocidos tales como formación de amidas o ésteres. También se pueden preparar heteroarilos a partir de estos compuestos (por ejemplo, la formación de R^{10} = oxadiazol por condensación de (Ic) con amidoximas en presencia de un reactivo de acoplamiento o deshidratante tal como T3P). También se pueden usar procedimientos similares a los descritos en este esquema para modificar otras posiciones de moléculas de fórmula (I) tales como el grupo R^{11} en compuestos que contienen la subestructura de Fórmula B como se describe en las realizaciones.

Actividad biológica

Los ensayos biológicos descritos en la sección de Ejemplos del presente documento se pueden usar para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula I varían con el cambio estructural, como se esperaba, se encontró que los compuestos de la invención eran activos en el ensayo de HTRF *in vitro* descrito en la sección de Ejemplos.

En general, como se ilustra en los datos de los compuestos de Ejemplo en la Tabla 1a o la Tabla 1b, en el ensayo HTRF descrito en la sección de Ejemplos, los compuestos de la invención demuestran una IC_{50} de 5 μM o menos, lo que corresponde a un pIC_{50} de 5.3 o más, demostrando los compuestos preferidos de la invención una IC_{50} de 1 μM o menos, que corresponde a un pIC_{50} de 6.0 o más.

En el ensayo de células NanoBRET descrito en el presente documento en la sección de Ejemplos, como se ilustra mediante los datos del compuesto de Ejemplo en la Tabla 2a o la Tabla 2b, los compuestos de Fórmula I típicamente demuestran un pIC_{50} de 5.0 o más.

En el ensayo de inmunofluorescencia descrito aquí en la sección de Ejemplos, se ha demostrado que ciertos compuestos de la invención permiten la degradación de BCL6. Esto se ilustra con los datos del compuesto de Ejemplo que se muestran en la Tabla 2c.

En general, como se ilustra en los datos de los compuestos de Ejemplo en la Tabla 2d, los compuestos de la invención muestran inhibición de la proliferación celular cuando se prueban en el ensayo descrito en la presente sección de Ejemplos.

Se generaron los siguientes datos para los ejemplos:

5

Tabla 1a - Datos Generados inicialmente a partir del ensayo HTRF *in vitro*

Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀
1a	6.48	3c	5.37
1b	6.09	4	5.99
1c	6.05	5	5.99
1d	6.04	6	5.97
1e	6.01	7a	5.97
1f	5.84	7b	5.84
1g	5.82	7c	5.57
1h	5.79	7d	5.50
1i	5.77	8	5.83
1j	5.67	9	5.83
1k	5.63	10a	5.81
1l	5.62	10b	5.71
1m	5.62	10c	5.65
1n	5.61	10d	5.55
1o	5.58	10e	5.52
1p	5.41	10f	5.49
1q	5.49	10g	5.38
1r	5.39	10h	5.33
2a	6.41	11	5.71
2b	6.19	12	5.79
2c	6.10	13	5.75
2d	6.17	14	6.05
3a	6.21	15a	6.56
3b	5.39	20a	6.62

Tabla 1b - Datos adicionales generados a partir del ensayo HTRF *in vitro*

Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀
1a	6.22	12	5.68	20i	6.17	25h	5.55	35o	6.04
1c	6.08	14	6.29	20j	6.80	25i	5.71	35p	6.15
1f	5.59	15a	6.61	20k	6.11	26a	5.41	35q	6.63
1g	5.95	15b	5.96	20l	6.39	27a	5.86	35r	5.98
1h	5.94	15c	6.22	20m	5.97	27b	6.14	35s	6.16
1i	6.08	15d	6.41	20n	6.42	27c	5.93	35t	6.46
1j	5.78	15e	6.02	20o	6.22	27d	5.70	35u	5.74
1k	5.82	15f	6.00	20p	6.44	27e	5.55	35v	6.70

ES 2 975 690 T3

Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀	Ejemplo	HTRF pIC ₅₀
1l	5.53	15g	5.89	20q	5.87	27f	5.40	35w	5.74
1m	5.47	15h	5.86	20r	6.53	28a	7.06	35x	7.01
1n	5.82	15i	6.75	20s	6.26	28b	6.55	35y	5.70
1o	5.48	15j	5.76	20t	6.51	29a	6.21	35za	6.00
1p	5.56	15k	6.27	21a	7.00	29b	5.88	35zb	6.49
1q	5.45	15l	6.63	21b	7.01	29c	5.38	36a	6.09
1r	5.91	15m	6.08	22a	6.19	29d	5.48	36b	5.99
2a	6.18	15n	6.35	22b	5.65	29e	5.93	36c	5.88
2b	6.10	15o	5.88	22c	5.76	30a	6.09	36d	5.48
2d	5.87	15p	5.82	22d	5.45	30b	5.99	36e	6.22
3a	5.93	15q	6.09	22e	5.88	31a	6.46	36f	6.07
3b	5.35	16a	6.38	22f	5.75	31b	5.73	37a	6.53
3c	5.37	16b	6.31	22g	5.27	32	5.44	37b	6.47
4	5.79	17a	6.27	22h	5.47	33	5.43	38a	5.53
5	6.19	17b	6.21	22i	5.54	34	5.31	39a	6.09
6	6.00	18a	5.90	22l	5.64	35a	7.15	40a	6.49
7a	6.09	18b	5.31	22m	5.52	35b	6.70	41a	6.06
8	6.01	19a	5.83	22n	5.90	35c	6.53	42a	6.60
9	5.97	19b	5.55	23a	6.35	35d	6.48	42b	6.46
10a	5.93	19c	5.45	23b	6.05	35e	6.71	42c	6.56
10b	5.57	19d	5.44	23c	5.99	35f	6.05	42d	6.54
10c	5.69	20a	6.46	23d	5.62	35g	6.12	42e	6.68
10d	5.29	20b	6.01	24a	6.33	35h	6.36	42f	6.58
10e	5.38	20c	6.60	25a	5.58	35i	6.01	42g	6.92
10f	5.48	20d	5.92	25b	5.34	35j	5.76	42h	6.88
10g	5.45	20e	6.09	25c	5.34	35k	6.56	42i	6.85
10h	5.32	20f	5.99	25e	5.37	35l	6.76	42j	6.81
10i	5.81	20g	6.07	25f	5.73	35m	6.81		
11	5.72	20h	6.49	25g	5.34	35n	6.05		

Tabla 2a - Datos generados inicialmente a partir del ensayo de células NanoBRET

Ejemplo	Células NanoBRET pIC ₅₀
1a	5.45
1b	5.28
4	5.20
15a	5.69

Tabla 2b - Datos adicionales generados a partir del ensayo de células NanoBRET

Ejemplo	Células NanoBRET pIC ₅₀	Ejemplo	Células NanoBRET pIC ₅₀	Ejemplo	Células NanoBRET pIC ₅₀
1a	5.45	17a	5.94	35e	5.88

Ejemplo	Células NanoBRET pIC ₅₀	Ejemplo	Células NanoBRET pIC ₅₀	Ejemplo	Células NanoBRET pIC ₅₀
1b	5.28	17b	5.72	35g	5.65
4	5.20	20c	5.67	35k	5.83
15a	5.75	20j	5.75	35l	5.82
15c	5.69	21a	5.87	35m	6.13
15d	5.89	21b	5.86	35q	5.77
15i	5.66	28a	6.25	35t	5.63
15l	5.88	28b	5.66	35v	5.63
15n	5.74	30a	5.51	35x	5.50

Tabla 2c - Datos generados a partir del ensayo de inmunofluorescencia

Ejemplo	Ensayo de degradación en células SU-DHL4 (pDC50)	Ejemplo	Ensayo de degradación en células SU-DHL4 (pDC50)
20a	7.11	35b	6.35
20e	6.49	35c	6.75
20g	6.29	35d	6.59
20h	6.30	35j	6.43
35a	6.92	36a	6.35

Tabla 2d - Datos generados a partir del ensayo de viabilidad celular

Ejemplo	Ensayo de proliferación celular en células SU-DHL4 (GI ₅₀) (μM)	Ejemplo	Ensayo de proliferación celular en células SU-DHL4 (GI ₅₀) (μM)
20a	0.07	35b	1.84
20e	0.35	35c	0.44
20g	0.75	35d	1.13
35a	1.14	35j	0.76

5

Se probaron los siguientes compuestos, pero no mostraron la actividad deseada en el ensayo HTRF descrito en la sección de Ejemplos:

1,3-dimetil-5-((3-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

1,3-dimetil-5-((5-metilpirimidin-4-il)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

10 5-((6-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

4-((1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

2-cloro-4-((1-metil-3-(2-morfolinoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo

2-cloro-4-((3-(2-(dietilamino)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo

1-metil-3-phenetil-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

15 4-((1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo

2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo

2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo

2-cloro-4-((3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo

- 1,3-dimetil-5-((5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
4-((1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-2-(trifluorometil)nicotinonitrilo
5-((5-((2-metoxietil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
2-cloro-4-((3-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
- 5 5-((2-cloro-5-(difluorometil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
5-((2-cloro-3-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
5-((2-cloro-3-(difluorometil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
6-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona
- 10 6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)amino)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona
6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona
6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona
- 15 6-((3-cloropiridin-4-il)amino)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona
6-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona
(R)-2-cloro-4-((1-metil-3-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
5-((3,5-dicloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
- 20 5-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
2-cloro-4-((3-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
2-cloro-4-((3-((4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
- 25 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(piperidin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
4-((3-(azetidín-2-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-2-cloronicotinonitrilo
2-cloro-4-((3-((3,3-dimetilciclobutil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
- 30 3-((6-((2-cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo
(S)-2-cloro-4-((3-((1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
2-cloro-4-((3-((2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo
- 35 En una realización, los compuestos de la invención son compuestos de fórmula I como se define anteriormente en el presente documento, con la condición de que el compuesto no sea uno de los compuestos enumerados en el párrafo anterior.

Composiciones farmacéuticas

- 40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones,

5 polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

10 Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para uso en terapia es una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección proliferativa a la que se hace referencia en el presente documento, retardar su progresión y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

15 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del individuo tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

20 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de la medicina.

25 Al usar un compuesto de la invención con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, administrada si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se usará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. También puede ser adecuada la administración oral, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Usos y aplicaciones terapéuticos

30 La presente invención proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de BCL6.

Por lo tanto, la presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona un método para inhibir la actividad de BCL6 *in vitro* o *in vivo*, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

35 La presente divulgación (que no forma parte de la invención) también proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que la actividad BCL6 está implicada en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

40 La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

45 La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

50 La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para uso en terapia.

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización particular, el cáncer es cáncer humano.

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, para su uso en la inhibición de la actividad de BCL6 (es decir, en la inhibición de la represión transcripcional de BCL6 y/o la unión del correpresor).

- 10 Se ha descubierto que ciertos compuestos de la presente invención se unen a BCL6 e inician la degradación de BCL6. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para uso en la degradación de BCL6.

- 15 La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad BCL6.

La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.

- 20 La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. De manera adecuada, el medicamento es para uso en el tratamiento de cánceres humanos.

- 25 La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de BCL6 (es decir, en la inhibición de la actividad de BCL6). represión transcripcional y/o unión de correpresor).

La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para la degradación de BCL6.

- 30 La presente divulgación (que no forma parte de la invención) proporciona el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de BCL6.

- 35 Los términos "trastorno proliferativo" y "condición proliferativa" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que no es deseada, tal como crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular premaligna y maligna, incluidos, pero no limitados a, neoplasias y tumores malignos, cánceres (incluido el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y los carcinomas de células escamosas (SCC) (incluido el SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario), leucemias (incluidas la leucemia linfoblástica aguda (ALL) y la leucemia mieloide crónica (CML)), linfomas (incluidas la leucemia linfoblástica aguda (ALL) y la leucemia mieloide crónica (CML)), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de los tejidos conectivos) y aterosclerosis. Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluidas, pero no limitadas a, linfáticas, sanguíneas, pulmonares, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro, y piel.

- 45 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, incluidos, pero no limitados a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la diseminación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la diseminación de células tumorales a estructuras normales vecinas) o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).

- 50 El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un inhibidor de BCL6, tiene usos terapéuticos potenciales en una variedad de estados patológicos mediados por BCL6. La expresión de BCL6 se ha relacionado con una variedad de linfomas (Wagner et al., British J Haematology, 2010, 152, 3-12). BCL6 participa en translocaciones cromosómicas en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y se ha informado que los inhibidores de BCL6 matan las células DLBCL (Cerchiatti et al., Cancer Cell, 2010, 17, 400-411), células de linfoma folicular primario de bajo grado (Cardenas et al., Clin Cancer Res, 2017, 23(4), 885-893) y células de linfoma de Burkitt (Polo et al., Nat Med, 2004, 10, 1329-1335). BCL6 es necesario para la formación de células T auxiliares foliculares (Hatzi et al., J Exp Med, 2015, 212(4), 539-553), lo que plantea la posibilidad de que los inhibidores de BCL6 puedan

usarse para tratar el linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL), en el que BCL6 se expresa fuertemente (Cortes & Palomero, Curr Opin Hematol, 2016, 23, 434-443).

BCL6 también se ha implicado en células leucémicas que han adquirido resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Los TKIs típicamente no logran erradicar las células que inician la leucemia, lo que a menudo puede causar recurrencia de la leucemia después del tratamiento inicial. BCL6 se ha identificado como un componente importante de la vía de resistencia a los fármacos TKI en la leucemia linfoblástica aguda Ph⁺ (ALL) (Duy et al., Nature, 2011, 473, 384-388) y leucemia mieloide crónica Ph⁺ (CML) (Hurtz et al., J Exp Med, 2011, 208(11), 2163-2174). Por lo tanto, se pueden utilizar inhibidores de BCL6 para tratar la ALL y la CML en combinación con un TKI.

Otros tumores sólidos no hematológicos pueden tratarse con un inhibidor de BCL6. BCL6 se amplifica en aproximadamente el 50% de los tumores de mama y se expresa en muchas líneas celulares de cáncer de mama, incluidas líneas celulares de cáncer de mama triple negativas (Walker et al., Oncogene, 2015, 34, 1073-1082). BCL6 también es importante para la supervivencia y proliferación de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), principalmente debido a la represión de genes implicados en la reparación del daño del ADN (Marullo et al., Proc 107th Annual Meeting AACR, 2016, Abstract nr 1271 y Deb et al., Cancer Res., 2017, Apr. 4, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3052). La amplificación de BCL6 también puede ser prevalente en los carcinomas de células escamosas (SCC) (incluidos los SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario). Además, recientemente se ha informado que la inhibición de BCL6 es una diana terapéutica adecuada para el glioma y el glioblastoma (Xu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 2017, 114(15), 3981-3986).

De acuerdo con un aspecto adicional de la especificación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento para su uso en el tratamiento de cánceres hematológicos tales como linfomas (incluido el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt (BL) y linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL)), leucemias (incluidas la leucemia linfoblástica aguda (ALL) y la leucemia mieloide crónica (CML)) y el mieloma múltiple, y de tumores sólidos (incluidos glioma, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y carcinomas de células escamosas (SCC) (incluidos SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario)).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la especificación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento para uso en el tratamiento de linfomas, incluyendo DLBCL, FL, BL y AITL.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la especificación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento para uso en el tratamiento de DLBCL y FL.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la especificación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento para uso en el tratamiento de leucemias, incluidas ALL y CML.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la especificación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento para uso en el tratamiento de tumores sólidos, incluyendo glioma, cáncer de mama, NSCLC y SCC.

De acuerdo con una divulgación adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona un método para tratar cánceres hematológicos tales como linfomas (incluidos DLBCL, FL, BL y AITL), leucemias (incluidos ALL y CML) y mieloma múltiple, y de tumores sólidos (incluidos glioma, cáncer de mama, NSCLC y SCC (incluido SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario)) en un animal de sangre caliente como el hombre que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con una divulgación adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona un método para tratar linfomas, incluidos DLBCL, FL, BL y AITL, en un animal de sangre caliente como el hombre que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con una divulgación adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona un método para tratar DLBCL y FL, en un animal de sangre caliente como el hombre que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se define anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con una divulgación adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona un método para tratar leucemias, incluidas ALL y CML, en un animal de sangre caliente como el hombre que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con una divulgación adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona un método para tratar tumores sólidos (incluidos glioma, cáncer de mama, NSCLC y SCC (incluido SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario)), en una animal de sangre caliente tal como el hombre que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con una descripción adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cánceres hematológicos tales como linfomas (incluidos DLBCL, FL, BL y AITL), leucemias (incluidos ALL y CML) y mieloma múltiple, y de tumores sólidos (incluidos glioma, cáncer de mama, NSCLC y SCC (incluido SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario)).

De acuerdo con una descripción adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de linfomas, incluyendo DLBCL, FL, BL y AITL.

De acuerdo con una divulgación adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de DLBCL y FL.

De acuerdo con una descripción adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de leucemias, incluyendo ALL y CML.

De acuerdo con una descripción adicional (que no forma parte de la invención) se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de tumores sólidos (incluidos glioma, cáncer de mama, NSCLC y SCC (incluido SCC de cabeza y cuello, esófago, pulmón y ovario)).

Se apreciará que las condiciones citadas con respecto a los compuestos de Fórmula I, como se definen anteriormente en el presente documento, excluyen ciertos compuestos per se, pero el uso de estos compuestos en cualquiera de las aplicaciones terapéuticas, métodos y/o terapias combinadas definidas en el presente documento todavía está abarcado por la presente invención.

Rutas de administracion

Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos se pueden administrar a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica, periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseada).

Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmico (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante aerosol nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, mediante un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbitaria, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias combinadas

El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales: -

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), hormonas esteroides, incluidos progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol) y corticosteroides (por ejemplo dexametasona, prednisona y prednisolona), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes antiinvasivos [por ejemplo, inhibidores de la familia de la quinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin[™]], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix[™], C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpo receptor del factor de crecimiento divulgado por Stern et al. (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento insulínico; inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o quinasas AKT, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de quinasa Plt3, inhibidores de quinasa CSF-1R, inhibidores de quinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 Y AX39459) e inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin[™]) y por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2- metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro de WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina)];

(vi) agentes dañinos vasculares tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentan (ZD4054) o atrasentán;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(ix) enfoques de terapia génica, incluidos, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia profármaco enzimática dirigida por genes) tales como aquellos que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una nitroreductasa bacteriana enzimas y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(x) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo ex vivo e *in vivo* enfoques para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citoquinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

En una realización particular, el tratamiento antiproliferativo definido anteriormente puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia, en donde la quimioterapia puede incluir uno o más agentes antitumorales seleccionados entre procarbazona, carmustina, lomustina, irinotecán, temozolomida, cisplatino, carboplatino, metotrexato, etopósido, ciclofosfamida, ifosfamida y vincristina.

En otra realización particular, el tratamiento antiproliferativo definido anteriormente puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia, en donde la quimioterapia puede incluir uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados de un inhibidor de la familia BCL-2 (por ejemplo, Venetoclax y/o navitoclax), un inhibidor de BTK (por ejemplo, Ibrutinib, Acalabrutinib, Tirabrutinib (ONO/GS-4059), BGB-3111 o Spebrutinib (CC-292) o un inhibidor de TNF (por ejemplo, Lenalidomida).

Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antitumoral.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa, tal como el cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido), que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento, o un compuesto farmacéuticamente aceptable, sal, hidrato o solvato del mismo, y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación para uso en el tratamiento de un cáncer que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de tirosina quinasa.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación para uso en el tratamiento de la leucemia (tal como ALL o CML) que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la tirosina quinasa.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer en combinación con otro agente antitumoral, opcionalmente seleccionado de uno enumerado anteriormente en el presente documento.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa, opcionalmente seleccionado de uno enumerado anteriormente en el presente documento.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la leucemia (tal como ALL o CML) en combinación con un inhibidor de tirosina quinasa, opcionalmente seleccionado de uno enumerado aquí arriba.

En el presente documento, cuando se utiliza el término "combinación", debe entenderse que se refiere a administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a administración por separado. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración sea secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral (opcionalmente seleccionado de uno enumerado anteriormente en el presente documento), en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

Abreviaturas

APCI Ionización química a presión atmosférica.

AcOH ácido acético

ac. Acuoso

br amplio (en espectro de RMN)

	n-BuLi	n-butil litio
	conc.	concentrado
	d	doblete (en espectro de RMN)
	dba	dibencilidenacetona
5	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	ESI	ionización por electroaspersión
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
15	h	hora(s)
	HATU	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio
	Hex	hexano
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
20	HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
	IPA	alcohol isopropílico
	KOAc	acetato de potasio
	KP-Sil	Biotage KP-Sil (sílice irregular 50uM)
	LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
25	m-CPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MeCN	acetonitrilo
	MS	espectrometría de masas
	Ms	mesilo (metanosulfonilo)
30	m	multiplete (en espectro de RMN)
	MHz	megahercio
	min	minuto(s)
	mins	minuto(s)
	mL	mililitro(s)
35	MP	poliestireno macroporoso (soporte sólido para reactivos unidos a polímeros, como el carbonato Biotage MP)
	m/z	relación masa-carga
	NMP	N-metilpirrolidinona

RMN resonancia magnética nuclear

NOESY espectroscopia nuclear del efecto Overhauser

Pd/C paladio sobre carbón activado

PL-HCO₃ carbonato de hidrógeno soportado en poliestireno (reactivo soportado sólido)

5 ppm partes por millón

q cuarteto (en espectro de RMN)

quin. quinteto (en espectro de RMN)

Rt tiempo de retención (en LCMS)

rt temperatura ambiente

10 s singlete (en espectro de RMN)

sat. saturado

SCX-2 fuerte intercambio catiónico (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2)

sex. sexteto (en espectro de RMN)

15 Si-DMT equivalente unido a sílice de 2,4,6-trimercaptotriazina, disponible comercialmente, por ejemplo de Silicycle o Biotage. También conocido como Si-TMT.

t triplete (en espectro de RMN)

TBAF fluoruro de tetrabutilamonio

TEA trietilamina

Tf triflato (sulfonato de trifluorometano)

20 TFA ácido trifluoroacético

TFE 2,2,2-trifluoroetanol

THF tetrahidrofurano

T3P anhídrido propilfosfónico

Ts tosilo (4-toluenosulfonilo)

25 uL microlitros

Xantphos 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Métodos analíticos: LCMS

Método T2

30 El análisis LC/MS y HRMS se realizó en un HPLC Agilent serie 1200 y un detector de matriz de diodos acoplado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo 6210 con fuente APCI/ESI multimodo dual. La separación analítica se llevó a cabo a 40 °C en una columna Merck Chromolith Flash (RP-18e, 25 x 2 mm) utilizando un caudal de 1,5 mL/min en una elución en gradiente de 2 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (disolvente A) y agua (disolvente B), ambos conteniendo ácido fórmico al 0,1%. La elución en gradiente fue la siguiente: 5:95 (A/B) a 100:0 (A/B) durante 1,25 min, 100:0 (A/B) durante 0,5 min, y luego reversión a 5:95 (A/B) durante 0,05 min, finalmente

35 5:95 (A/B) durante 0,2 min

Método T4

Como para el método T2 excepto a 30 °C, utilizando un caudal de 0,75 mL/min en una elución en gradiente de 4 minutos de la siguiente manera: 5:95 (A/B) a 100:0 (A/B) durante 2,5 min, 100:0 (A/B) durante 1 min y luego reversión a 5:95 (A/B) durante 0,1 min, finalmente 5:95 (A/B) durante 0,4 min.

Método X2

El análisis LC/MS y HRMS se realizó en un detector de matriz de diodos y UPLC Waters Acquity acoplado a un espectrómetro de masas Waters G2 QToF equipado con una fuente ESI/APCI multimodo. La separación analítica se llevó a cabo a 30 °C en una columna Phenomenex Kinetex C18 (30 x 2,1 mm, 2,6 μ , 100 Å) utilizando un caudal de 0,5 mL/min en una elución en gradiente de 2 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil era una mezcla de metanol (disolvente A) y agua (disolvente B), ambos conteniendo ácido fórmico al 0,1%. La elución en gradiente fue la siguiente: 10:90 (A/B) a 90:10 (A/B) durante 1,25 min, 90:10 (A/B) durante 0,5 min y luego reversión a 10:90 (A/B) durante 0,15 min, finalmente 10:90 (A/B) durante 0,1 min.

Método X4

En cuanto al método X2, excepto que se utiliza un caudal de 0,3 mL/min en una elución en gradiente de 4 minutos de la siguiente manera: 10:90 (A/B) a 90:10 (A/B) durante 3 min, 90:10 (A/B) durante 0,5 min y luego reversión a 10:90 (A/B) durante 0,3 min, finalmente 10:90 (A/B) durante 0,2 min.

Métodos analíticos: RMN

Los datos de RMN se recogieron en un espectrómetro Bruker Avance 500 equipado con una sonda BBO/QNP de 5 mm o en un espectrómetro Bruker Avance Neo 600 equipado con una sonda criogénica TCI de 5 mm. Los espectros ^1H y ^{13}C se hicieron referencia al disolvente deuterado interno. Todos los datos de RMN se adquirieron a una temperatura de 298 K. Todos los datos se adquirieron y procesaron utilizando Bruker Topspin 2.1 o Bruker Topspin 4.

El espectro ^1H -RMN se adquirió utilizando una secuencia de pulsos 1D zg30 estándar de Bruker con 16 exploraciones. El ancho de barrido fue de 20,5 ppm y el FID contenía 64.000 puntos de datos en el dominio del tiempo.

Como es bien conocido en la técnica, en ciertos casos los protones intercambiables (OH, NH) no se observan en el espectro de RMN debido al intercambio con deuterio (por ejemplo en metanol- d_4) o son muy amplios y no se observan claramente debido al intercambio rápido (por ejemplo con agua residual en cloroformo- d). En ciertos disolventes, como la acetona- d_6 , puede ocurrir un intercambio más lento, lo que resulta en integrales reducidas para estos protones.

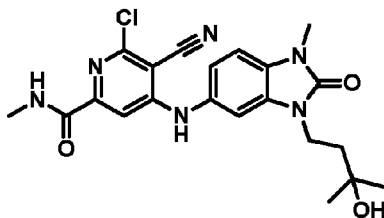
Métodos de purificación

A menos que se indique lo contrario en el texto, la purificación por HPLC se llevó a cabo en un LC Agilent 6120 MS-Prep usando una columna ACE 5 C18-PFP de 250 x 21,2 mm usando un gradiente de 15 min de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) - por ejemplo 10-100 %, 40-100 %, 60-100 % o 55-80 %, a un caudal de 20 mL por minuto. Se utilizaron tamaños de columna y caudales alternativos dependiendo de la escala de purificación, elegidos entre ACE 5 C18-PFP 250 x 10 mm (caudal 5 mL por minuto) o ACE 5 C18-PFP 250 x 30 mm (caudal 40 mL por minuto).

La cromatografía en columna instantánea se llevó a cabo utilizando Columnas SNAP KP-Sil de Biotage™ preempacadas. La cromatografía en fase inversa se llevó a cabo utilizando una Columna SNAP Ultra C18 de Biotage™ de 12 g o 30 g, utilizando un gradiente de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%).

Compuestos de ejemplo

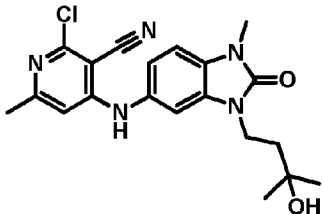
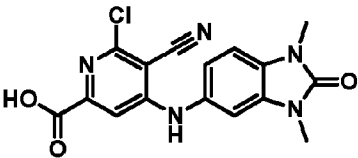
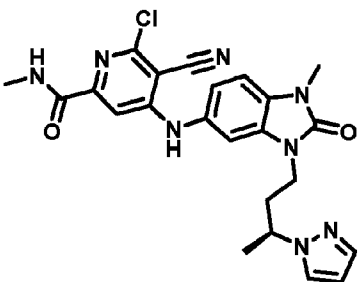
Ejemplo 1a: 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida

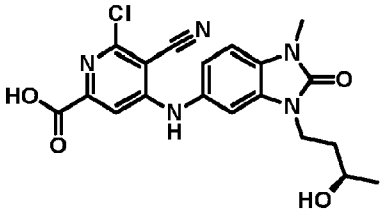
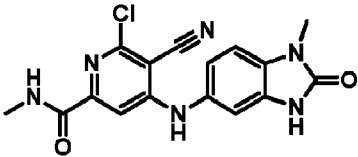
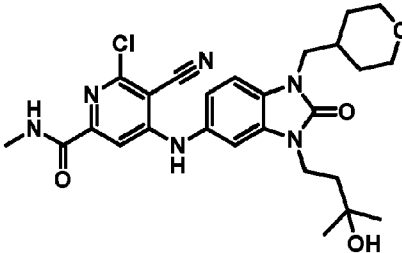
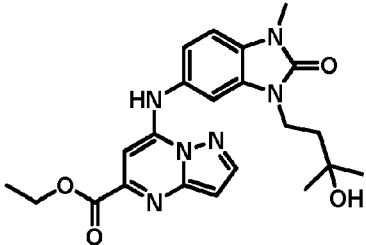


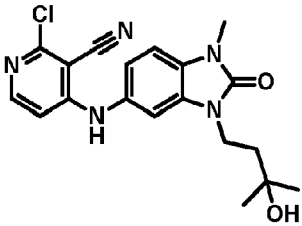
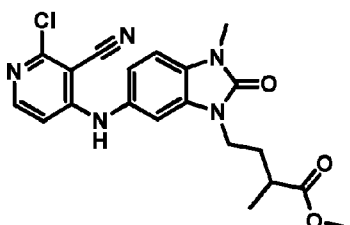
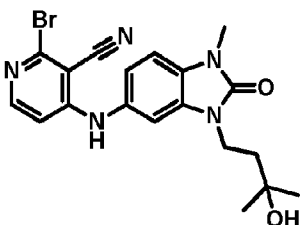
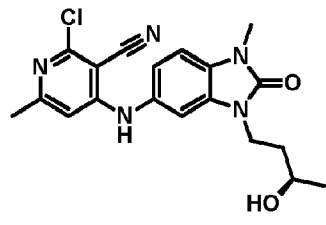
Una mezcla de 4,6-dicloro-5-ciano-N-metil-piridin-2-carboxamida (Intermedio E1, 9 mg, 0,039 mmol), 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-benzimidazol-2-ona (Intermedio A1, 10 mg, 0,04 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (10 μ L, 0,057 mmol) en NMP (0,5 mL) se calentó en el microondas a 80 °C durante 30 minutos. Diluido con DMSO:MeCN 2:1 (0,5 mL) y purificado mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 30 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 60:40 a 0:100 de agua: metanol (ambos modificados con 0,1 % de ácido fórmico) a un caudal de 40 mL/min) para dar el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido amarillo. LCMS (Método X4) Rt 2,49 min; m/z 465,1416 esperado 465,1418 para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500MHz, cloroformo- d) δ 7.82 (br q, J=5.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (d, J=5.4 Hz, 3H), 1.94 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.61 (br s, 1H), 1.29 (s, 6H).

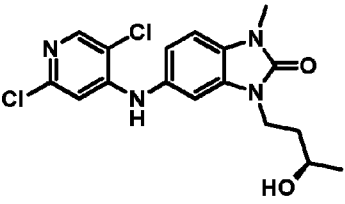
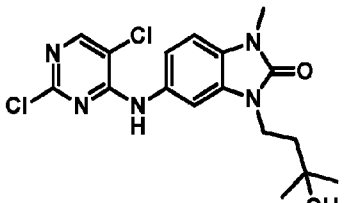
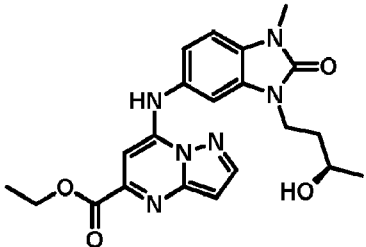
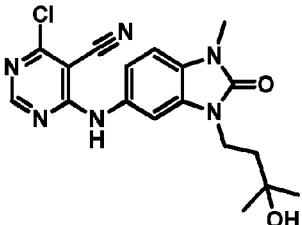
Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 1a, a partir del intermedio mostrado en la Tabla 3. Para los ejemplos 1b, 1e, 1i, 1j, 1k, 1n y 1o, se usó una temperatura de 120°C. Por ejemplo, se utilizó 1l a una temperatura de 140 °C. Para los ejemplos 1m y 1q, se usó una temperatura de 180°C.

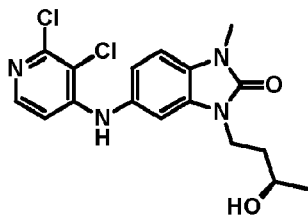
5 Tabla 3 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 1a

Ejemplo	Datos y comentarios	Intermedio
 Ejemplo 1b: 2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo	¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (br, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 2.54min; m/z 400.1546 esperado 400.1540 para C₂₀H₂₃ClN₅O₂ [M+H]⁺.	2,4-dicloro-6-metil-piridin-3-carbonitrilo y 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-benzimidazol-2-ona (Intermedio A1)
 Ejemplo 1c: ácido 6-cloro-5-ciano-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-benzimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxílico	¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (br, 1H), 9.76 (br s, 1H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (s, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.04min; m.z 358.0709 esperado 358.0707 para C₁₆H₁₃ClN₅O₃ [M+H]⁺	ácido 5-amino-1,3-dimetil-benzimidazol-2-ona y 4,6-dicloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico.
 Ejemplo 1d: 6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[[1-metil-2-oxo-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.78 (br q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (Método X2) Rt 1.23min; m/z 479.1713 esperado 479.1711 para C₂₃H₂₄N₆O₂Cl [M+H]⁺.	4,6-dicloro-5-ciano-N-metil-piridin-2-carboxamida (Intermedio E1) y el Intermedio A2 5-amino-1-metil-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]benzimidazol-2-ona

 Ejemplo 1e: ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico	¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H) superpuesto con 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 2 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.20 (m, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.15min; m/z 416.1138 esperado 416.1125 para C₁₉H₁₉ClN₅O₄ [M+H]⁺.	Ácido 4,6-dicloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico y el Intermedio A3c: 5-amino-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-benzimidazol-2-ona
 Ejemplo 1f: 6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[(1-metil-2-oxo-3H-benzimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.62 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.31 (3H, s), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.23min; m/z 357.0868 esperado 357.0867 [M+H]⁺ para C₁₆H₁₄ClN₆O₂.	4,6-dicloro-5-ciano-N-metil-piridin-2-carboxamida (Intermedio E1) y 6-amino-3-metil-1H-benzimidazol-2-ona.
 Ejemplo 1g: 6-chloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)benzimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.63 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.73 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.14 (s, 6H, 2 × Me). LCMS (Método X4) Rt 2.68min; m/z 527.2175 esperado 527.2174 para C₂₆H₃₂ClN₆O₄ [M+H]⁺.	4,6-dicloro-5-ciano-N-metil-piridin-2-carboxamida (Intermedio E1) y 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)benzimidazol-2-ona (Intermedio A4A)
 Ejemplo 1h: 7-[[3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo	¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X4) Rt 2.53min; m/z 439.2086 esperado 439.2094 para C₂₂H₂₇N₆O₄ [M+H]⁺.	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-benzimidazol-2-ona (Intermedio A1) y 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo

 Ejemplo 1i: 2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 2.40min; m/z 386.1388 esperado 386.1384 para C₁₉H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺.	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A1) y 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo
 Ejemplo 1j: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metilbutanoato de metilo	¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 2.19-2.10 (m, 1 H), 1.88-1.79 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método T4) Rt 2.68 min; m/z 414.1306, esperado 414.1327 para C₂₀H₂₁ClN₅O₃⁺ [M+H]⁺.	2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo y metilo 4-(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)-2-metil-butanoato (Intermedio A3a)
 Ejemplo 1k: 2-bromo-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 2.43min; m/z 430.0874 esperado 430.0879 para C₁₉H₂₁BrN₅O₂ [M+H]⁺.	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A1) y 2,4-dibromopiridin-3-carbonitrilo
 Ejemplo 1l: 2-cloro-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo	¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.25 (ddd, J = 15, 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 15, 5.5, 4 Hz, 1H), 3.72 (dq, J = 10.3, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.3 (br, 1H, OH), 2.37 (s, 3H), 1.89 (dddd, J = 14, 11, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 1.71 (ddt, J = 14, 10.3, 4 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS (Método X2) Rt 1.19min; m/z 386.1367 esperado 386.1384 para D₁₉H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺.	2,4-dicloro-6-metil-piridin-3-carbonitrilo y el Intermedio A3c: 5-amino-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona

 Ejemplo 1m: 5-[(2,5-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona	¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.27 (ddd, J = 14.8, 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 14.8, 5.4, 3.7 Hz, 1H), 3.73 (dq, J = 10.3, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 (br, 1H), 1.90 (dddd, J = 14, 11.2, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 1.72 (dddd, J = 14, 10.3, 4.4, 3.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.58min; m/z 381.0888 esperado 381.0885 para C₁₇H₁₉Cl₂N₄O₂ [M+H]⁺.	2,4,5-tricloropiridina y el Intermedio A3c: 5-amino-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona
 Ejemplo 1n: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 2.56min; m/z 396.1003 esperado 396.0994 para C₁₇H₂₀Cl₂N₅O₂ [M+H]⁺.	5-amino-3-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A1) y 2,4,5-tricloropirimidina
 Ejemplo 1o: 7-[[3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazol[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo	¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (ddd, J = 15, 11.5, 4 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 15, 5, 4 Hz, 1H), 3.77 (dq, J = 10.5, 6, 2.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.96 (dddd, J = 14, 11.5, 5, 2.5 Hz, 1H), 1.73 (ddt, J = 14, 10.5, 4 Hz, 1H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X4) Rt 2.51 min; m/z 425.1918 esperado 425.1937 para C₂₁H₂₅N₆O₄ [M+H]⁺.	7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo y el Intermedio A3c: 5-amino-3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona
 Ejemplo 1p: 4-cloro-6-[[3-[(3R)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-pirimidin-5-carbonitrilo	LCMS (Método X4) Rt 2.34 min observado 387.1340 esperado 387.1336 para C₁₈H₂₀ClN₆O₂ [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.16 (m, 6H).	5-amino-3-[(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A1) y 4,6-dicloropirimidin-5-carbonitrilo.

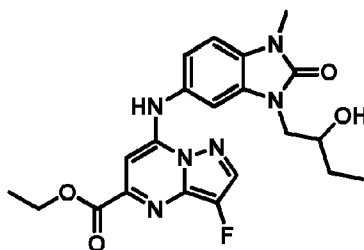


Ejemplo 1q: 5-[(2,3-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona

¹H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 7.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H). OH no se observa claramente. NOE observado entre la posición 4 de bencimidazolona y la posición 5 de piridina que respalda la asignación regioquímica. LCMS (Método X2) Rt 1.23min; m/z 381.0875 esperado 381.0885 para C₁₇H₁₉N₄O₂Cl₂ [M+H]⁺.

2,3,4-tricloropiridina y el Intermedio A3c: 5-amino-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 1r: 3-fluoro-7-((3-(2-hidroxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo



5

Paso 1: 7-cloro-3-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo

10

A una suspensión de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,09 g, 0,4 mmol) en agua (9 mL) se le añadió Selectfluor (0,124 g, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 24 h, luego 60 °C durante 18 h. Se añadió acetonitrilo (~6 mL) hasta que todo esté en solución. Se añadió más Selectfluor (0,124 g, 0,35 mmol) y se calentó a 67 °C durante la noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se añadió bicarbonato de sodio saturado (6 mL) y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho separador de fases y se evaporaron a presión reducida, luego se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de KP-SIL, 5-15 % de acetato de etilo en ciclohexano) para dar un sólido gomoso amarillo (20 mg) que contenía tanto el 7-cloro-3-fluoropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo como también 3,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo.

15

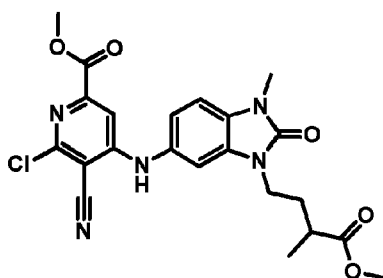
Paso 2: 3-fluoro-7-((3-(2-hidroxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo

20

La mezcla del Paso 1 se usó para preparar el compuesto del título usando un método análogo al usado para la preparación del Ejemplo 1a, con calentamiento a 120 °C, usando el Intermedio A5: 5-amino-3-(2-hidroxibutil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3h)-ona. LCMS (Método T4) Rt 2,71 min; m/z 443,1805 esperado 443,1838 para C₂₁H₂₄FN₆O₄ [M+H]⁺. ¹H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0Hz, 1H) superpuesto con 7.07 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 2.5, 14.3 Hz, 1H), 3.98 (br m, 1H), 3.90 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.79 (br s, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (471 MHz, cloroformo-d) δ -179.0 (d, J = 3.5 Hz).

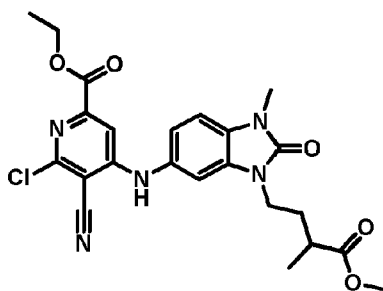
25

Ejemplo 2a: 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de metilo



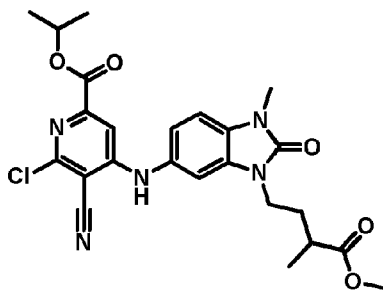
Se añadió ácido sulfúrico (1 gota) a una solución agitada de ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 3a, 12 mg, 0,025 mmol) en metanol seco (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, durante las cuales se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico (6 mL) y se dejó secar al aire durante la noche, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (6 mg). LCMS (Método T4) Rt 2,71 min; m/z 472,1372, esperado 472,1382 para $C_{22}H_{23}ClN_5O_5^+$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 2b: 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo



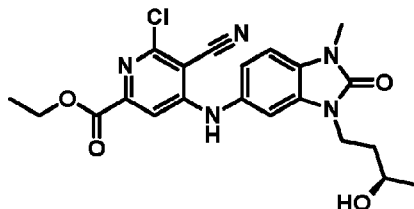
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 2a. LCMS (Método T4) Rt 2,82 min; m/z 486,1530, esperado $C_{23}H_{25}ClN_5O_5^+$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7.44 (s, 1 H), 7.06 (br s, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.99 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 2c: 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de isopropilo



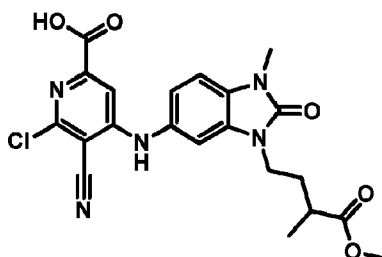
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 2a. La purificación por HPLC (columna ACE 5 C18-PFP de 250 x 21,2 mm; gradiente de 15 min de agua:metanol de 60:40 a 0:100 (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 20 mL min⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC) proporcionó el compuesto del título. LCMS (Método T4) Rt 2,97 min; m/z 500,1687, esperado 500,1695 para $C_{24}H_{27}ClN_5O_5^+$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500MHz, cloroformo- d) δ 7.43 (s, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 2H), 5.19 (pent, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 2d: 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-4-metil-butil]-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo



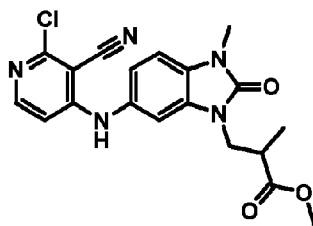
- 5 Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 2a, a partir de ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-4-metil-butil]-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1e). LCMS (Método X4) Rt 2,55 min; m/z 444,1437 esperado 444,1438 para $C_{21}H_{23}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.53 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (ddd, J = 15, 11.3, 4 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 15, 5.3, 4 Hz, 1H), 3.72 (dq, J = 10.4, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.45 - 3.25 (br, 1H, OH), 1.95 (dddd, J = 14.0, 11.3, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 1.71 (ddt, J = 14, 10.4, 4 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
- 10

Ejemplo 3a: ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico



- 15 Se cargó un vial para microondas (volumen de 0,5 a 2,0 mL) con intermedio A3a 4-(6-amino-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il)-2-metil-butanoato de metilo (34 mg, 0,12 mmol) y ácido 4,6-dicloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico (25 mg, 0,11 mmol). El vial de reacción se lavó con Ar, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con Ar. Se añadió DMF anhidra (1,1 mL) seguido de DIPEA (43,00 μ L, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo irradiación con microondas durante 90 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla 1:1 de DMSO:MeCN (0,3 mL) y se purificó mediante HPLC (columna ACE 5 C18-PFP de 250 x 30 mm; gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 40 mL min^{-1} ; Agilent 6120 MS-Prep LC) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13 mg, 25%). LCMS (Método T4) Rt 2,58 min; m/z 458,1216, esperado 458,1226 para $C_{21}H_{21}ClN_5O_5$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
- 20
- 25

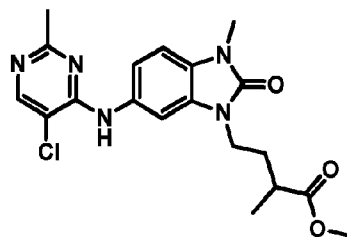
Ejemplo 3b: 3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-2-metil-propanoato de metilo



- 30 Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 3a, con calentamiento a 120 °C, partiendo de 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo y 3-(6-amino-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il)-2-metil-propanoato de metilo (Intermedio A3b). LCMS (Método T4) Rt 2,62 min; m/z 400,1162, esperado 400,1171 para $C_{19}H_{19}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.94 (br s, 1H), 6.64 (d, J =

6.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 14.3, 8.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 14.3, 6.4$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Ejemplo 3c: 4-[6-[(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo

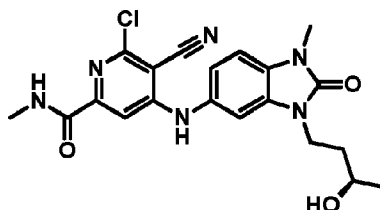


5

Preparado mediante un método análogo al usado para la preparación del Ejemplo 3a, con calentamiento a 120 °C, usando 4,5-dicloro-2-metil-pirimidina. LCMS (Método T4) Rt 2,31 min; m/z 404,1454, esperado 404,1484 para $C_{19}H_{23}ClN_3O_3^+ [M+H]^+$; ^1H RMN (500MHz, cloroformo- d) δ 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

10

Ejemplo 4: 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida

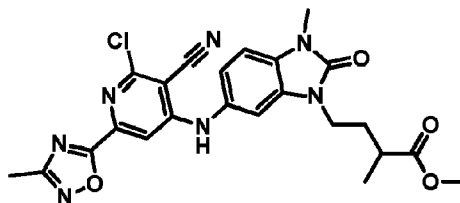


Se disolvió 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 2d, 3 mg, 0,0068 mmol) en metanamina 2 M en THF (0,50 mL, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un recipiente sellado durante la noche, luego se evaporó a presión reducida y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,5 mg) como un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7.86 (br q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.12 (ddd, $J = 14.8, 11.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 14.8, 5, 3.6$ Hz, 1H), 3.71 (dq, $J = 10.6, 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.02 (dddd, $J = 14.2, 11.7, 5.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.70 (ddt, $J = 14.2, 10.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X4) Rt 2.42 min; m/z 451.1263 esperado 451.1262 para $C_{20}H_{21}ClN_6O_3Na [M+Na]^+$

20

Ejemplo 5: 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo

25



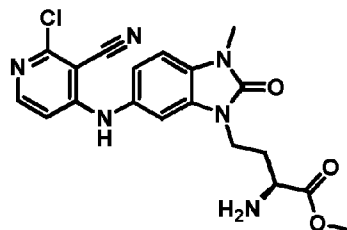
Se cargó un vial para microondas (volumen de 0,5-2,0 mL) con ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butyl)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 3a, 7 mg, 0,014 mmol). El vial de reacción se lavó con argón. Se añadió THF (0,13 mL) seguido de T3P (50 % en peso en EtOAc; 11 μ L, 0,019 mmol), DIPEA (7,00 μ L, 0,040 mmol) y acetamida oxima (1,60 mg, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 3 h y luego se calentó a 75 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 5 mL). El precipitado se disolvió con metanol (10 mL) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,7 mg). ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 7.49 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.85

30

35

(m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). LCMS (Método T4) **Rt** 2.86 min; m/z 496.1490, esperado 496.1495 para $C_{23}H_{23}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 6: (2S)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo



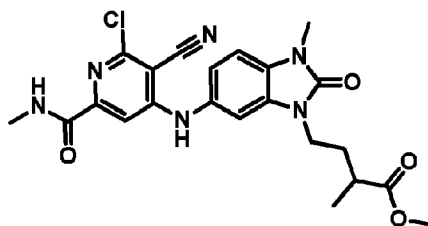
Paso 1: (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo

Se cargó un vial de microondas secado en horno (volumen de 0,5 - 2,0 mL) con 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 30 mg, 0,10 mmol), (2S)-4-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-butanoato de metilo (31 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (39 mg, 0,12 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió DMF (1,00 mL). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL). La mezcla acuosa se acidificó a pH 5 con HCl 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC (2 inyecciones; columna ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 mm; gradiente de 15 min de 45:55 a 20:80 Agua: metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 20 mL min⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC) proporcionó metil (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato (15 mg) como un sólido blanquecino. LCMS (Método T2) **Rt** 1.27 min; m/z 415.08 $[M-Boc+H]^+$; ¹H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 8.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Paso 2: (2S)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo

Se añadió gota a gota TFA (0,25 mL, 3,3 mmol) a una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo (13 mg, 0,025 mmol, del paso 1) en DCM (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con DCM (5 mL) y se concentró adicionalmente al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se purificó usando un cartucho SCX-2 (2 g), eluyendo con metanol (20 mL) seguido de amoníaco metanólico 2 N (20 mL). La fracción de amoníaco metanólico se recogió y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (10 mg, 93%). LCMS (Método T4) **Rt** 1,96 min; m/z 415,1269, esperado 415,1280 para $C_{19}H_{20}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.7 - 5.0 (v br, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H).

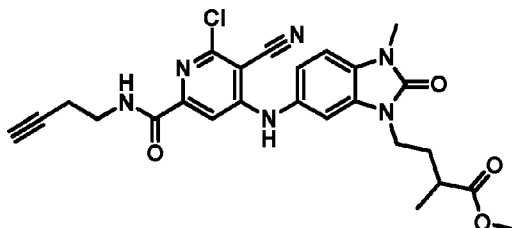
Ejemplo 7a: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-6-(metilcarbamoil)-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metilbutanoato de metilo



Se cargó un vial de microondas secado en horno (volumen de 0,5 - 2,0 mL) con ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 3a, 6 mg, 0,013 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió THF (0,13 mL) seguido de T3P (50 % en peso en EtOAc; 10 μ L, 0,017 mmol), DIPEA (6 μ L, 0,034 mmol) y metilamina (2 M en THF; 10 μ L, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (3 mL) a la

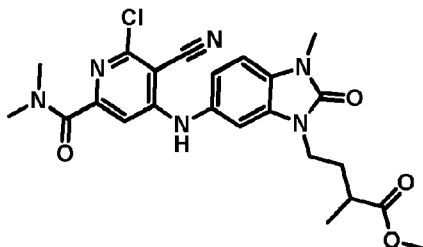
mezcla de reacción y el precipitado amarillo resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 5 mL) y se secó al aire durante la noche. El precipitado se disolvió en metanol y luego se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 mg). LCMS (Método T4) Rt 2,73 min; m/z 471,1542, esperado 471,1542 para $C_{22}H_{24}ClN_6O_4^+$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.76 (br q, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 7b: 4-[6-[[6-(but-3-ynilcarbamoil)-2-cloro-3-ciano-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo



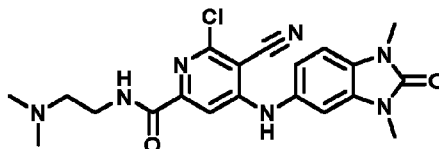
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 7a. LCMS (Método T4) Rt 2,86 min; m/z 509,1709, esperado 509,1699 para $C_{25}H_{26}ClN_6O_4^+$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.05 (br t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.49 (dt, J = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.05 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 7c: 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(dimetilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo



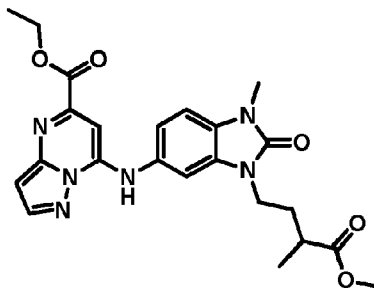
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 7a. LCMS (Método T4) Rt 2,59 min; m/z 485,1695, esperado $C_{23}H_{26}ClN_6O_4^+$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.02 - 6.98 (m, 3H), 6.95 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 7d: 6-Cloro-5-ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida:ácido fórmico (1:1)



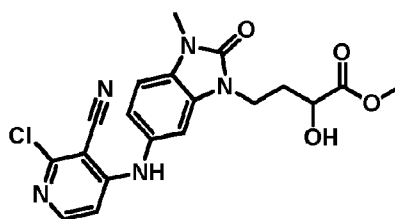
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 7a, a partir de ácido 6-cloro-5-ciano-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxílico (Ejemplo 1c). LCMS (Método X2) Rt 0,84 min; m/z 428,1592 esperado 428,1602 para $C_{20}H_{23}ClN_7O_2$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 8.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (1H, s), 7.42 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H).

Ejemplo 8: 7-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo



- 5 Se cargó un vial de microondas secado en horno (0,5 - 2,0 mL de volumen) con 4-(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)-2-metil-butanoato de metilo (Intermedio A3a, 22 mg, 0,08 mmol) y 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo (14 mg, 0,06 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió 1,4-dioxano anhidro (0,6 mL) seguido de trietilamina (22 μ L, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación con microondas durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL). La mezcla acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (4 x 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (10 g de KP-SIL; del 20 % al 90 % de EtOAc en ciclohexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (21 mg, 73 %). LCMS (Método T4) Rt 2,77 min; m/z 467,2012, esperado 467,2037 para $C_{23}H_{27}N_6O_5^+$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.26 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 9: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-hidroxi-butanoato de metilo



- 20 Paso 1: 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxitetrahydrofuran-2-ona
- Se añadió en porciones cloruro de terc-butildimetilsililo (508 mg, 3,4 mmol) a una mezcla agitada de 3-hidroxitetrahydrofuran-2-ona (0,2 mL, 2,6 mmol) e imidazol (357 mg, 5,2 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C bajo argón. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 3 h. Se añadió cloruro de amonio ac. saturado (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (50 g de KP-SIL, del 0% al 30% de EtOAc en ciclohexano) proporcionó 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxitetrahydrofuran-2-ona (527 mg, 95%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

Paso 2: 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-hidroxi-butanoato de metilo

- Una mezcla de 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxitetrahydrofuran-2-ona (101 mg, 0,47 mmol, de la etapa 1) y carbonato de potasio (15 mg, 0,11 mmol) en metanol (1 mL) se calentó a 60°C durante 20 h bajo argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol (10 mL) y se cargó directamente en seco sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía instantánea (25 g de KP-SIL; del 10 % al 50 % de EtOAc en ciclohexano) proporcionó 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-hidroxibutanoato de metilo (38 mg) como un aceite incoloro. ¹HRMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4.46 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

Paso 3: 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(p-toluisulfonilo)butanoato de metilo

Se añadieron secuencialmente trietilamina (30 μ L, 0,22 mmol), piridina (5 μ L, 0,06 mmol) y cloruro de tosilo (33 mg, 0,17 mmol) a una solución agitada de 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-hidroxi-butanoato de metilo (36 mg, 0,14 mmol del paso 2) en DCM (1,5 mL) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 6 h. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (10 g de KP-SIL; del 0 % al 40 % de EtOAc en ciclohexano) proporcionó 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(p-toluisulfonilo)butanoato de metilo (33,2 mg) como aceite amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

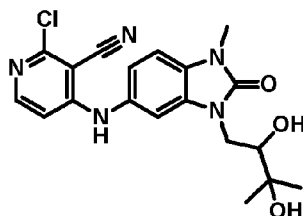
Etapa 4: 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il] butanoato de metilo

Se cargó un vial para microondas (volumen de 0,5 a 2,0 mL) con 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-(p-toluisulfonilo)butanoato de metilo (31 mg, 0,08 mmol, del paso 3), 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3/7-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 20 mg, 0,07 mmol) y carbonato de cesio (36 mg, 0,11 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió DMF (0,66 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL). La mezcla acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC (columna ACE 5 C18-PFP de 250 x 21,2 mm; gradiente de 15 min de 45:55 a 20:80 Agua: metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 20 mL min⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC) proporcionó 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-il]butanoato de metilo (23 mg) como un sólido pegajoso de color amarillo oscuro. LCMS (Método T2) Rt 1.64 min; m/z 530.1958 [M+H]⁺; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 6.4, 4.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

Paso 5: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-hidroxi-butanoato de metilo

Se añadió TBAF (1 M en THF) (60 μ L, 0,06 mmol) a una solución agitada de 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo (21 mg, 0,04 mmol, del paso 4) en THF (0,6 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (5 mL) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC (columna ACE 5 C18-PFP de 250 x 21,2 mm; gradiente de 15 min de 45:55 a 20:80 Agua: metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 20 mL min⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (8 mg, 45%). LCMS (Método T4) 2.48 min; m/z 416.1097, esperado 416.1120 para C₁₉H₁₉ClN₅O₄⁺ [M+H]⁺; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.70 (br s, 1H).

Ejemplo 10a: 2-Cloro-4-[[3-(2,3-dihidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo

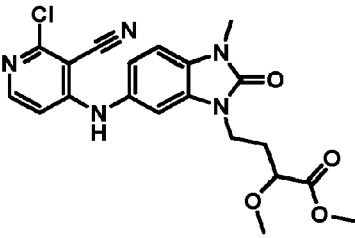
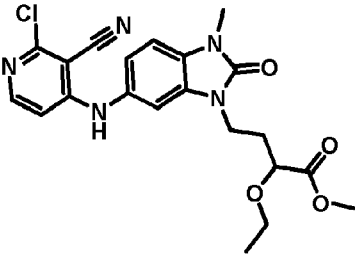
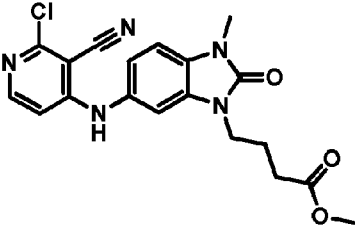


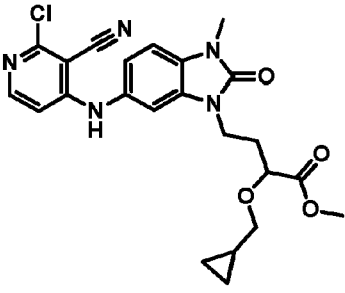
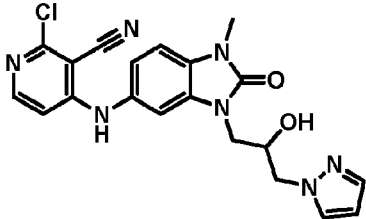
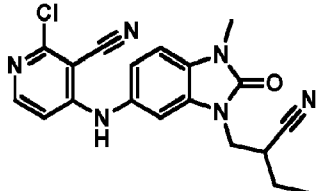
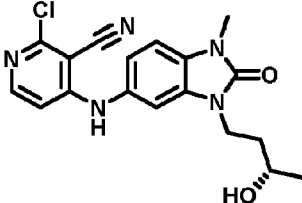
A una mezcla de 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 30 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (45 mg, 0,14 mmol) en DMF (0,60 mL) se añadió 2-(oxiran-2-il)propan-2-ol (F1 intermedio, mezcla ~1:1 p/p con DCM, 30 mg, 0,15 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h, luego se diluyó con DCM (3 mL) y agua (2 mL). La mezcla bifásica se acidificó a pH 5 con ácido cítrico al 10% y se mezcló completamente, luego se extrajo con DCM y los compuestos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se evaporaron a presión reducida. La mezcla cruda resultante se purificó mediante HPLC preparativa (2 inyecciones, columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 45:55 a 20:80 de agua:metanol (ambos modificados con fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min) para dar 2-cloro-4-[[3-(2,3-dihidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo (8 mg) como un sólido blanquecino. LCMS (Método X4) Rt 2,25 min; m/z 402,1329 esperado 402,1333 para C₁₉H₂₁ClN₅O₃ [M+H]⁺. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.94 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J =

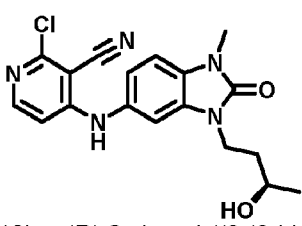
8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.4, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 14.4, 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 10a, usando el intermedio mostrado en la Tabla 4. Por ejemplo 10d, la reacción se calentó a 140 °C durante 1 h en lugar de 120 °C. Por ejemplo, 10 g, la reacción se calentó a 60 °C durante 3 días en lugar de usar calentamiento por microondas.

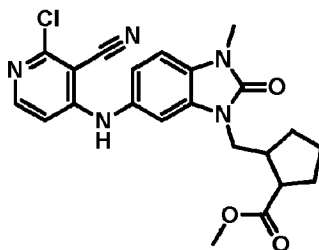
Tabla 4 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 10a

Ejemplo	Datos y comentarios	Intermedio
 Ejemplo 10b: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metoxi-butanoato de metilo	LCMS (Método T4) Rt 2.58 min; m/z 430.1268, esperado 430.1277 para $C_{20}H_{21}ClN_5O_4^+$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H).	2-metoxi-4-(p-toluiilsulfonilo)butanoato de metilo (Intermedio C4a).
 Ejemplo 10c: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-etoxi-butanoato de metilo	LCMS (Método T4) Rt 2.67 min; m/z 444.1430, esperado 444.1433 para $C_{21}H_{23}ClN_5O_4^+$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	2-etoxi-4-(p-toluiilsulfonilo)butanoato de metilo (Intermedio C4b)
 Ejemplo 10d: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo	LCMS (Método T4) Rt 2.59 min; m/z 400.1158, esperado 400.1171 para $C_{19}H_{19}ClN_5O_3^+$ [M+H]⁺; ¹H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (pent, J = 7.1 Hz, 2H).	4-bromobutanoato de metilo

 Ejemplo 10e: 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-2-(ciclopropilmetoxi)butanoato de metilo	LCMS (Método T4) Rt 2.78 min; m/z 470.1575, esperado 470.1590 para $C_{23}H_{25}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500MHz; cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 1H), 0.56 - 0.48 (m, 2H), 0.25 - 0.16 (m, 2H).	2-(ciclopropilmetoxi)-4-(p-toluiilsulfonilo)butanoato de metilo (Intermedio C4c)
 Ejemplo 10f: 2-cloro-4-[[3-(2-hidroxi-3-pirazol-1-il-propil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo	LCMS (Método X2) Rt 1.11min; m/z 424.1278, esperado 424.1289 para $C_{20}H_{19}ClN_7O_2$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz; cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 14.8, 3.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 1.8, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).	1-(oxiran-2-ilmetil)pirazol
 Ejemplo 10g: 2-cloro-4-[[3-(2-cianobutil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo	LCMS (Método T4) Rt 2.60min; m/z 381.1209, esperado 381.1225 para $C_{19}H_{18}ClN_6O$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz; cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.4, 5.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 14.5, 8.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.11 (tt, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.69 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	2-(bromometil) butanonitrilo
 Ejemplo 10h: 2-cloro-4-[[3-[(3S)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo	LCMS (Método X4): Rt 2.47 min; m/z 372.1219, esperado 372.1227 para $C_{18}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$; ^1H RMN (500MHz; DMSO-d6) δ 9.48 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	[(3S)-3-hidroxibutil] 4-metilbencenosulfonato (que se preparó por analogía con su enantiómero, Intermedio C2)

 Ejemplo 10i: (R)-2-cloro-4-((3-(3-hidroxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo	LCMS (Método X4): Rt 2.51 min; m/z 372.1228 esperado 372.1227 para C₁₈H₁₉ClN₅O₂ [M+H]⁺; ¹H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 8.05 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.94 (s, 1H, NH), 6.63 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72 (dq, J = 10.2, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H). OH no se observa claramente.	Intermedio C2: [(3R)-3-hidroxibutil] 4-metilbencenosulfonato
---	--	---

Ejemplo 11: 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo (como una mezcla 2:1 de diastereoisómeros)



5

Paso 1: 2-(yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo

10

Se añadió gota a gota yoduro de trimetilsililo (0,14 mL, 0,98 mmol) a una solución agitada de hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona (42 mg, 0,33 mmol) y metanol (70 uL, 1,73 mmol) en DCM (1,6 mL) a 0 °C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadió agua (5 mL). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (10 g de KP-SIL; del 0% al 30% de EtOAc en ciclohexano) proporcionó 2-(yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo (31 mg, 35%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 3.69 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 2H).

15 Paso 2: Ácido 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico

20

Se cargó un vial para microondas (volumen de 0,5 - 2,0 mL) con 2-(yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo (31 mg, 0,12 mmol, del paso 1), 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 30 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (58 mg, 0,18 mmol). El vial de reacción de argón se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó adicionalmente con Ar. Se añadió DMF (1,0 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h, seguido de 160 °C bajo irradiación con microondas durante 6 h más. La mezcla de reacción cruda se diluyó con una mezcla 1:1 de MeCN:DMSO (1,2 mL) y se purificó directamente mediante HPLC (2 inyecciones; columna ACE 5 C18-PFP de 250 x 21,2 mm; gradiente de 15 min de 60:40 a 0: 100 agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 20 mL min⁻¹; Agilent 6120 MS-Prep LC), proporcionando el compuesto del título (7 mg) como un sólido blanquecino. LCMS (Método T2) Rt 1.43 min; m/z 426.1318 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.95 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 3H).

25

Paso 3: 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo

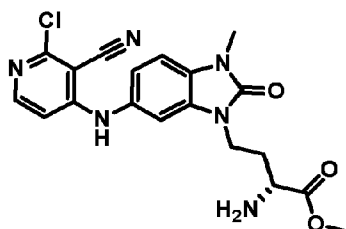
30

Se añadió ácido sulfúrico (1 gota) a una mezcla agitada de ácido 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico (7 mg, 0,02 mmol, del paso 2) en metanol seco (3,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se lavó con éter dietílico (6 mL) y se secó, proporcionando el compuesto del título metil 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato (5 mg, 2:1 mezcla de diastereoisómeros) como un sólido amarillo. LCMS (Método T4) Rt 2,80 min; m/z 440,1489, esperado 440,1484 para C₂₂H₂₃ClN₅O₃⁺ [M+H]⁺; Diastereómero mayor: ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J =

35

8.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 14.9, 6.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 3H); Diastereómero menor: ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 14.3, 9.7$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 3H).

Ejemplo 12: (2R)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo



Paso 1: 4-metilbencenosulfonato de 2-[(2R,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il]etil

- Se cargó un vial de microondas secado en horno (volumen de 2,0 - 5,0 mL) con (2S)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (100 μL , 0,56 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió THF seco (2 mL). El recipiente de reacción se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (1,59 M en hexanos; 0,74 mL, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió gota a gota 2-bromoetanol (40 μL , 0,56 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (106 mg, 0,56 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (5 mL) y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (25 g de KP-SIL; del 0 % al 40 % de EtOAc en ciclohexano) proporcionó 2-[(2R,5S)-4-metilbencenosulfonato de -5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il]etil (d.r. $>20:1$, 107 mg) como un aceite amarillo viscoso. LCMS (Método T2) R_t 1.60 min; m/z 383.1639 $[\text{M}+\text{H}]^+$

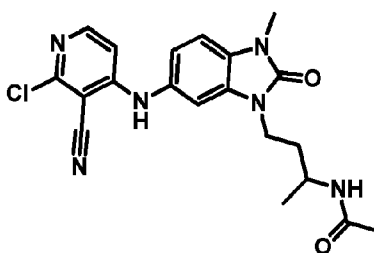
Paso 2: 2-cloro-4-[[3-[2-[(2R,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il]etil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo

- Se cargó un vial de microondas secado en horno (volumen de 0,5 - 2,0 mL) con 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-benzimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 30 mg, 0,1 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-[(2R,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il]etil (41 mg, 0,11 mmol, del paso 1) y carbonato de cesio (39 mg, 0,12 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C bajo irradiación con microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL). La mezcla acuosa se acidificó con HCl 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC (columna ACE 5 C18-PFP de 250×30 mm; gradiente de 15 min de 40:60 a 0:100 agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 40 mL min^{-1} ; Agilent 6120 MS-Prep LC) proporcionó 2-cloro-4-[[3-[2-[(2R,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il]etil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo (14 mg, 28%) como un sólido amarillo pálido. LCMS (Método T2) R_t 1.57 min; m/z 510.2028 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: (2R)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo

- Se añadió gota a gota TFA (0,16 mL, 2,1 mmol) en agua (1 mL) a una solución de 2-cloro-4-[[3-[2-[(2R,5S)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il]etil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo (14 mg, 0,03 mmol, del paso 2) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con DCM (5 mL) y se concentró adicionalmente al vacío. La purificación por HPLC (columna ACE 5 C18-PFP de $250 \times 21,2$ mm; gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 20 mL min^{-1} ; Agilent 6120 MS-Prep LC) proporcionó el compuesto del título (2R)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo (5 mg, 46%) como un sólido amarillo pálido. LCMS (Método T4) R_t 2,06 min; m/z 415,1271, esperado 415,1280 para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H).

Ejemplo 13: N-[3-[6-[(2-Cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-1-metil-propil]acetamida



Paso 1: Metanosulfonato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)butilo

Se cargó un vial de microondas secado en horno (volumen de 2,0 - 5,0 mL) con N-(3-hidroxi-1-metil-propil)carbamato de tert-butilo (100 mg, 0,53 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió THF (1,5 mL) seguido de trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (50 μ L, 0,65 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 ac. saturado (3 mililitros). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 5 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2: N-[3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo

Se cargó un vial para microondas (volumen de 2,0 - 5,0 mL) con metanosulfonato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)butilo (141 mg, del paso 1), 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-benzimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 131 mg, 0,44 mmol) y carbonato de cesio (171 mg, 0,53 mmol). El vial de reacción se lavó con argón, se selló con una tapa y luego se lavó nuevamente con argón. Se añadió DMF (4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (20 mL). La mezcla acuosa se acidificó hasta pH 6 con HCl 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y concentrado al vacío. La purificación por HPLC (3 inyecciones; columna ACE 5 C18-PFP 250 x 30 mm; gradiente de 15 min de 45:55 a 20:80 agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %); caudal 40 mL min^{-1} ; Agilent 6120 MS-Prep LC) produjo N-[3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo (62 mg, 30% en 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (Método T2) **Rt** 1.31 min; m/z 371.1391 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.04 (dd, J = 6.1, 0.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

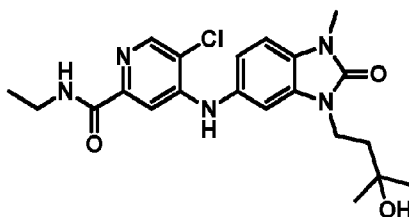
Paso 3: 4-[[3-(3-aminobutil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]-2-cloro-piridin-3-carbonitrilo

Se añadió gota a gota TFA (1,20 mL, 15,67 mmol) a una solución de N-[3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-1-metilpropil]carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,13 mmol, del paso 2) en DCM (8 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con DCM (10 mL) y se concentró adicionalmente al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se purificó usando un cartucho SCX-2 (2 g), eluyendo con metanol (2 x 20 mL) seguido de amoníaco metanólico 2 N (2 x 20 mL). Las fracciones de amoníaco metanólico se recogieron y concentraron al vacío proporcionando 4-[[3-(3-aminobutil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]-2-cloro-piridin-3-carbonitrilo (39 mg) en forma de un sólido amarillo. LCMS (Método T4) **Rt** 1.99 min; m/z 371.1363, esperado 371.1382 para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.01 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Etapa 4: N-[3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il]-1-metil-propil]acetamida

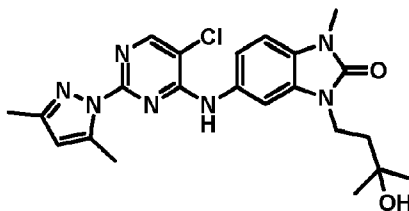
Se añadió cloruro de acetilo (4 μ L, 0,056 mmol) a una solución agitada de 4-[[3-(3-aminobutil)-1-metil-2-oxo-benzimidazol-5-il]amino]-2-cloro-piridina-3-carbonitrilo (18 mg, 0,048 mmol, del paso 3) y trimetilamina (14 μ L, 0,100 mmol) en DCM (0,25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se diluyó con DCM (8 mL) y se lavó con agua (3 mL), NH_4Cl ac. saturado (3 mL) y salmuera (3 mL). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título (9 mg, 46%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (Método T4) **Rt** 2,50 min; m/z 413,1466, esperado 413,1487 para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 14: 5-Cloro-N-etil-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida



4,5-dicloro-N-etil-piridin-2-carboxamida (Intermedio E2, 9 mg, 0,041 mmol), 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A1, 9 mg, 0,036 mmol), Xantphos (10 mg, 0,0173 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0,0035 mmol), carbonato de cesio (30 mg, 0,092 mmol) en NMP (0,3 mL) y tolueno (0,3 mL) se desgasificó y se calentó en el microondas bajo una atmósfera de nitrógeno a 140 °C durante 1 h. Se añadió más 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (9 mg, 0,036 mmol) en NMP (0,3 mL), se calentó en el microondas en atmósfera de nitrógeno a 140 °C durante 1 h. Se sometió a partición entre DCM y agua, se acidificó la capa acuosa hasta pH 5 con ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se recogió y se pasó a través de una columna de Si-DMT, luego se evaporó a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 45:55 a 20:80 agua: metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min) para dar el compuesto del título (4 mg) en forma de un sólido blanco. LCMS (Método T4) Rt 2,70 min; m/z 432,1788 esperado 432,1797 para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.28 (s, 1H), 7.97 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 5H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H). OH no se observa claramente.

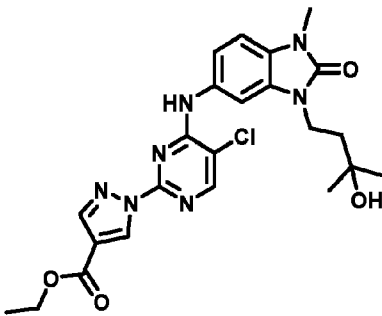
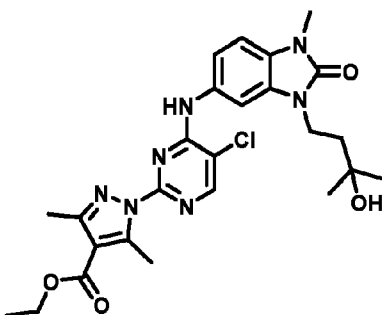
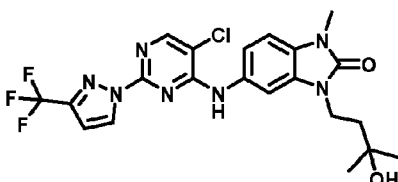
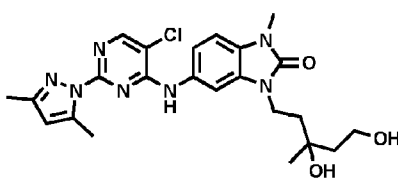
Ejemplo 15a: 5-[[5-Cloro-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona



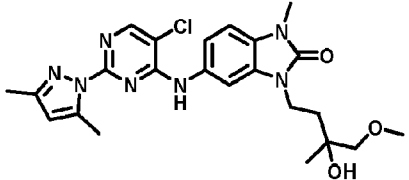
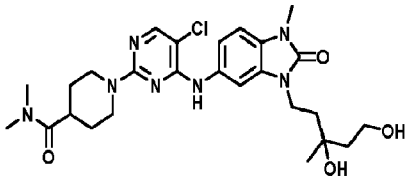
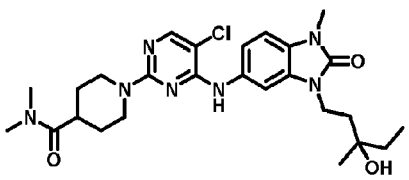
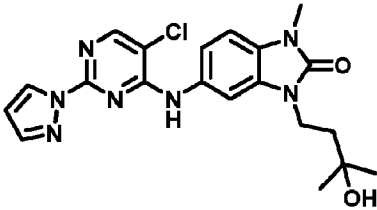
Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio D2a, 12,7 mg, 0,032 mmol), 3,5-dimetil-1/7-pirazol (30 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,31 mmol) en NMP (0,5 mL) se calentaron en el microondas a 170 °C durante 1 h, luego se sometió a partición entre DCM y agua y el pH se ajustó a 5 usando ácido cítrico al 10% antes de la separación y extracción con más DCM. Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron, y la solución de NMP resultante se purificó, primero mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %) a un caudal de 20 mL/min) y después se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna instantánea (12 g de KP-SIL, metanol al 0-6 % en DCM) para dar el compuesto del título (6 mg) como un color sólido blanco. LCMS (Método X4) Rt 2,71 min; m/z 456,1928 esperado 456,1915 para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 8.37 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.36 (br m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 6H).

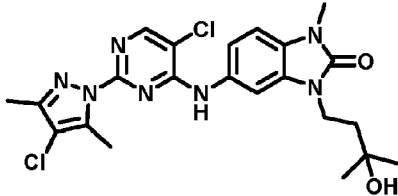
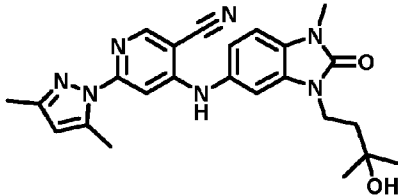
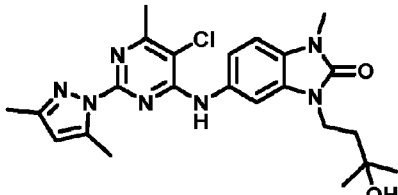
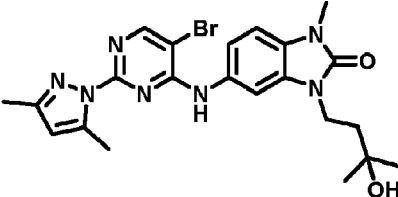
Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 15a, usando el intermedio mostrado en la Tabla 5 y la amina o heterociclo apropiado obtenido de proveedores comerciales.

Tabla 5 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 15a

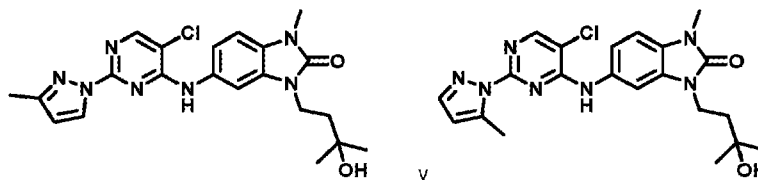
Ejemplo	Datos	Intermedios
Ejemplo 15b: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo 	¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método T4) Rt 2.90 min; m/z 500.1802, esperado 500.1808 para C₂₃H₂₇ClN₇O₄⁺ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15c: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo 	¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.39 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H). OH no se observa claramente, LCMS (Método T4) Rt 2.92 min; m/z 528.2113, esperado 528.2121 para C₂₅H₃₁ClN₇O₄⁺ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15d: 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método T4) Rt 2.97 min; m/z 496.1461, esperado 496.1470 para C₂₁H₂₂ClF₃N₇O₂⁺ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15e: 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.63 (0.6H, br, NH parcialmente intercambiado), 8.36 (1H, s), 7.83 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J 8.3, 2.2 Hz), 7.09 (1H, d, J 8.3 Hz), 6.01 (1H, s), 4.09 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.40 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.25 (3H, s). OHs no se ven. LCMS (Método T4): Rt 2.66 min, m/z 486.1998, esperado 486.2015 para C₂₃H₂₉Cl₇O₃⁺ [M+H]⁺.	Intermedio D4: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 15f: 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.66 (0.7H, br, NH parcialmente intercambiado), 8.33 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.3 Hz), 6.00 (1H, s), 4.03 (2H, t, J 7.2 Hz), 3.39 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.81 (2H, m), 1.51 (2H, q, J 8.0 Hz), 1.15 (3H, s), 0.86 (3H, t, J 8.0 Hz). OH no se ve. LCMS (Método T4): Rt 2.85 min, m/z 470.2059, esperado 470.2066 para C₂₃H₂₉Cl₇O₂ [M+H]⁺.	Ejemplo 22g: 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
Ejemplo 15g: 5-((5-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 7.96 (1H, s), superpuesto con 7.98-7.94 (0.6H, parcialmente intercambiado NH), 7.73 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.1, 1.7 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.1 Hz), 4.02 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.38 (3H, s), 3.13 (6H, s), 1.85 (2H, t, J 7.9 Hz), 1.25 (6H, s). OH no se observa. LCMS (Método T4): Rt 2.22 min, m/z 405.1790, esperado 405.1800 para C₁₉H₂₆Cl₆O₂ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15h: 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (1H, s, NH), 9.27 (1H, s, NH), 8.40 (1H, s), 7.28 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J 8.3, 1.7 Hz), 7.07 (1H, d, J 8.3 Hz), 6.01 (1H, s), 3.28 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.14 (3H, s). LCMS (Método T4): Rt 2.68 min, m/z 370.1127, esperado 370.1178 para C₁₇H₁₇Cl₇O [M+H]⁺.	Intermedio D3c: 6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15i: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida	¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.17 (0.8H, br, parcialmente intercambiado NH), 7.97 (1H, s), 7.60 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J 8.4, 1.9 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.68 (2H, m), 4.00 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.26 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.00-2.91 (3H, m), 2.87 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.77-1.57 (4H, m), 1.22 (3H, s). OH no se observa. LCMS (Método T4): Rt 2.42 min, m/z 546.2579, esperado 546.2590 para C₂₆H₃₇Cl₇O₄ [M+H]⁺.	Intermedio D2b: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 15j: 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.63 (0.8H, br, parcialmente intercambiado NH), 8.36 (1H, s), 7.78 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 7.10 (1H, d, J 8.1 Hz), 6.04 (1H, s), 4.7 (2H, app t, J 7.5 Hz), 3.40 (3H, s), 3.37 (2H, m), 3.25 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.93 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.17 (3H, s). LCMS (Método T4): Rt 2.93 min, m/z 486.1992, esperado 486.2015 para C₂₃H₂₉Cl₇O₃ [M+H]⁺.	Intermedio D2b: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15k: 1-(5-cloro-4-((3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida 	¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.02 (0.6H, br, parcialmente intercambiado NH), 7.97 (1H, s), 7.63 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J 8.3, 1.9 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.69 (2H, br d, J 13.8 Hz), 4.04-3.99 (2H, m), 3.84-3.76 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.99-2.92 (4H, m), 2.87 (3H, s), 1.91-1.81 (3H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.27 (3H, s). OHs no se observan. LCMS (Método T4): Rt 2.30 min, m/z 546.2580, esperado 546.2590 para C₂₆H₃₇Cl₇O₄ [M+H]⁺.	Intermedio D4: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15l: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida 	¹H RMN (600 MHz, acetona-d₆) δ 8.02 (0.7H, br, parcialmente intercambiado NH), 7.98 (1H, s), 7.61 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J 8.4, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.69 (2H, br d, J 12.9 Hz), 4.00 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.39 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.00-2.94 (4H, m), 2.88 (3H, s), 1.85-1.80 (2H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.55 (2H, q, J 7.5 Hz), 1.20 (3H, s), 0.92 (3H, t, J 7.5 Hz). LCMS (Método T4): Rt 2.52 min, m/z 530.2635, esperado 530.2641 para C₂₆H₃₇Cl₇N₇O₃ [M+H]⁺.	Ejemplo 22g: 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
Ejemplo 15m: 5-((5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (1H, br), 8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.63 (1H, d, J 2.2 Hz), 7.42 (1H, dd, J 8.4, 2.2 Hz), 7.17 (1H, d, J 8.4 Hz), 6.52 (1H, s), 3.91 (2H, t, J 7.6 Hz), 3.34 (3H, s), 1.75 (2H, t, J 7.6 Hz), 1.14 (6H, s). OH no se observa. LCMS (Método T4): Rt 2.73 min, m/z 428.1552, esperado 428.1596 para C₂₀H₂₃Cl₇N₇O₂ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 15n: 5-((5-cloro-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 9.47 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.42 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, J 8.4 Hz), 3.89 (2H, t, J 7.7 Hz), 3.34 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.68 (2H, t, J 7.7 Hz), 1.10 (6H, s). OH no se observa. LCMS (Método T4): Rt 3.02 min; m/z 490.1509 esperado 490.1520 para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15o: 6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8.46 (1H, s), 8.28 (0.6H, br s, parcialmente intercambiado NH), 7.41 (1H, s), 7.22 (1H, d, J 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J 8.3, 1.5 Hz), 6.04 (1H, s), 4.04 (2H, t, J 7.8 Hz), 3.43 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.87 (2H, t, J 7.8 Hz), 1.23 (6H, s). OH no se observa. LCMS (Método T4): Rt 3.00 min, m/z 446.2265, esperado 446.2299 para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Intermedio D3a: 6-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo
Ejemplo 15p: 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H, NH), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (s, 1H, OH), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 2.88min; m/z 470.2097 esperado 470.2071 para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Intermedio D3h: 5-[(2,5-dicloro-6-metilpirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 15q: 5-((5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.89 (m, 2H), 1.27 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X2) Rt 1.32min; m/z 500.1422 esperado 500.1410 para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Intermedio D3g: 5-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 16a: 5-((5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona y Ejemplo 16b: 5-((5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



5

Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio D2a, 25 mg, 0,063 mmol), 3-metilpirazol (0,05 mL, 0,62 mmol) y carbonato de dicesio (100 mg, 0,31 mmol) en NMP (0,5 mL) se calentaron en el microondas a 170 °C durante 1 hora, después se sometieron a partición entre DCM y agua y el pH se ajustó a 5 usando ácido cítrico al 10% antes de la separación y extracción con más DCM. Se combinaron las capas orgánicas y se evaporaron para dar el material crudo como una solución en NMP. Los regioisómeros se separaron mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 µ, 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 45:55 a 20:80 de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min). El producto principal que eluyó más tarde se asignó como Ejemplo 16a 5-[[5-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (18 mg).

10

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H, NH), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X2) Rt 1.33min; m/z 442.1755 esperado 442.1758 para C₂₁H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺.

15

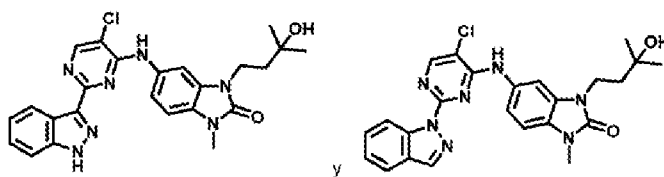
El producto menor de elución anterior fue asignado como Ejemplo 16b 5-[[5-cloro-2-(5-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (2,5 mg)

20

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.29 (s, 1H, NH), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X2) Rt 1.26 min m/z 442.1756 esperado 442.1758 para C₂₁H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺.

25

Ejemplo 17a: 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona y Ejemplo 17b: 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio D2a, 20 mg, 0,05 mmol), indazol (60 mg, 0,50 mmol) y carbonato de cesio (164 mg, 0,50 mmol) en NMP (0,63 mL) se calentaron en el microondas a 180 °C durante 1 hora. Una vez enfriada, la mezcla se diluyó con DMSO (0,5 mL) y luego se purificó usando una columna C18 en fase inversa eluyendo con metanol al 10-100 % en agua (cada una conteniendo ácido fórmico al 0,1 %). El producto de elución posterior se asignó como Ejemplo 17b 5-[(5-cloro-2-indazol-1-il-pirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (4 mg)

35

¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.05 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.88 min m/z 478.1737 esperado 478.1753 para C₂₄H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺.

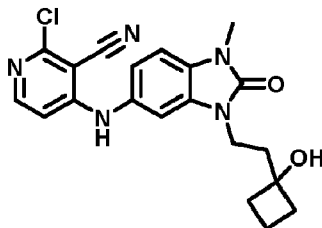
El compuesto eluido anteriormente requirió una purificación adicional mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 µ, 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 60:40 a 0:100 de agua:metanol (ambos

40

modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min). Este compuesto fue asignado como Ejemplo 17a 5-[[5-cloro-2-(1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (3 mg).

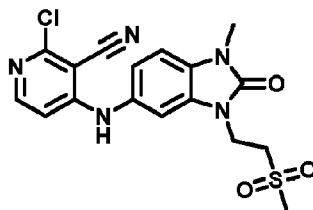
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método T4) **Rt** 2.30 min m/z 478.1750 esperado 478.1753 para C₂₄H₂₅ClN₇O₂ [M+H]⁺.

Ejemplo 18a: 2-cloro-4-((3-(2-(1-hidroxiciclobutil)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



A una suspensión de 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 25 mg, 0,083 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y DMF (0,2 mL) se añadió carbonato de dicesio (60 mg, 0,18 mmol) y 1-(2-bromoetil)ciclobutan-1-ol (20 mg, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C en el microondas durante 1h. La mezcla resultante se sometió a partición en agua y DCM, luego se acidificó a pH 6 con ácido cítrico al 10% y se pasó a través de un separador de fases para separar las capas. La capa orgánica se evaporó, luego se redisolvió en DMSO y se purificó usando cromatografía instantánea en fase inversa (12 g de SNAP Ultra C18, 50-65 % de metanol en agua, 0,1 % de modificador de ácido fórmico) para dar 2-cloro-4-[[3-[2-(1-hidroxiciclobutil)etil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo (19 mg). ¹H RMN (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 2H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H, NMe), 2.14 - 1.87 (m, 6H), 1.82 (m, 1H) y 1.56 (m, 1H). OH no se observa claramente. LCMS (2min) **Rt** 1.26min; m/z 398.1372 esperado 398.1384 para C₂₀H₂₁N₅O₂Cl [M+H]⁺.

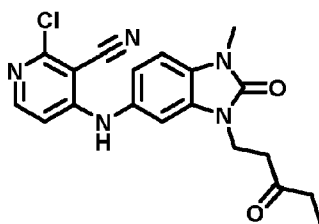
Ejemplo 18b: 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



Preparado a partir de 2-bromoetilmetilsulfona, utilizando un método análogo al utilizado para la preparación del ejemplo 18a.

¹H RMN (600 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H, NH), 6.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). LCMS (Método X2) **Rt** 1.05min; m/z 406.0742 esperado 406.0741 para C₁₇H₁₇ClN₅O₃S [M+H]⁺.

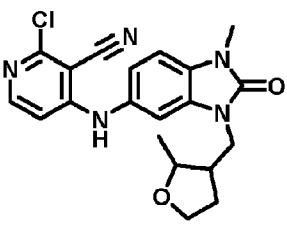
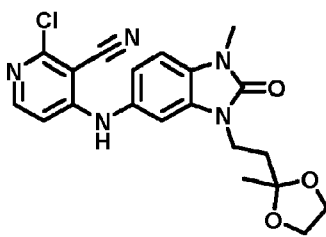
Ejemplo 19a: 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(3-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



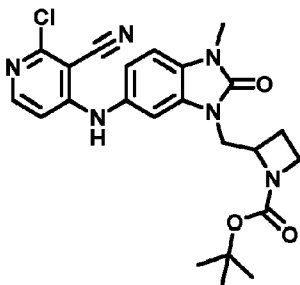
5 A una solución de 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-benzimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 20 mg, 0,067 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió carbonato de tetraalquilamonio macroporoso unido a polímero, malla 18-50 (carga de 2,5-3,5 mmol/g, 50 mg). Después de 15 minutos, se añadió 1-bromopentan-3-ona (14 mg, 0,085 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 4 días. Se añadió agua (0,1 mL) y la solución se eliminó con una jeringa, se diluyó con DMSO para dar un volumen total de 1 mL, se filtró y luego se purificó usando cromatografía instantánea en fase inversa (Biotage SNAP Ultra C18, 50-80 % de metanol en agua cada uno conteniendo 0,1% de modificador de ácido fórmico), para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg). ¹H RMN (600 MHz, cloroformo-d) δ 8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (br m, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.52min; m/z 384.1212 esperado 384.1227 para C₁₉H₁₉ClN₅O₂ [M+H]⁺.

Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 19a, usando un bromuro de alquilo apropiado obtenido de proveedores comerciales.

Tabla 6 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 19a

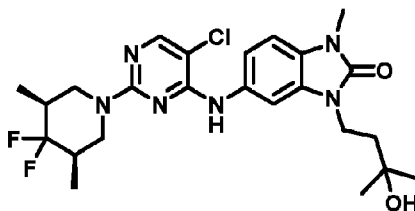
Ejemplo	Datos
Ejemplo 19b: 2-cloro-4-((1-metil-3-((2-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo, 2:1 mixture of cis:trans diastereoisomers, racemic 	LCMS (Método X4) Rt 2.46min; m/z 398.1396 esperado 398.1384 para C₂₀H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺. La RMN muestra una mezcla de diastereoisómeros, relación ~2:1. Producto principal, asignado como cis basado en NOE entre THF hidrógenos C2 y C3, y entre metilo C2 y metileno C3: ¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H, NH), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.12 (app p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (td, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.77 (td, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H). Producto menor, asignado como trans: ¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (br s 1H, NH), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 4H), 3.82 (app p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
Ejemplo 19c: 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H, NH), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.39 (s, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.5min; m/z 414.1340 esperado 414.1433 para C₂₀H₂₁ClN₅O₃ [M+H]⁺.

Ejemplo 19d: 2-((6-((2-cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo



¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H) superpuesto con 6.99 (s, 1H, NH), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.33 (s, 9H). LCMS (Método X4) Rt 2.76min; m/z 469.1744 esperado 469.1755 para C₂₃H₂₆ClN₆O₃ [M+H]⁺.

Ejemplo 20a: 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



5

Una mezcla de (3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-piperidina (0,03 mL, 0,13 mmol), 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-benzimidazol-2-ona (intermedio D2a, 20 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,04 mL, 0,25 mmol) en NMP (1 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 1 hora. La mezcla se sometió a partición entre DCM y agua, la capa acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron, y la solución de NMP resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ, 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 de agua:metanol (ambas modificado con ácido fórmico al 0,1 %) a un caudal de 20 mL/min) para dar el compuesto del título (19 mg) en forma de un sólido. LCMS (Método T4): Rt 3,15 min, m/z 509,2212, esperado 509,2238 para C₂₄H₃₂ClF₂N₆O₂ [M+H]⁺. ¹H RMN (acetona-d₆, 500 MHz): δ 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.46 (1H, d, J 1.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.0, 1.4 Hz), 7.09 (1H, d, J 8.0 Hz), 4.65 (2H, br d, J 11.4 Hz), 4.03 (2H, m), 3.38 (3H, s), 2.71 (2H, t, J 11.3 Hz), 1.99 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.26 (6H, s), 1.02 (6H, d, J 6.6 Hz). OH no observado. ¹⁹F RMN (acetona-d₆, 471 MHz): δ -108.7 (dt, J 235, 3 Hz), -135.3 (dt, J 235, 27 Hz).

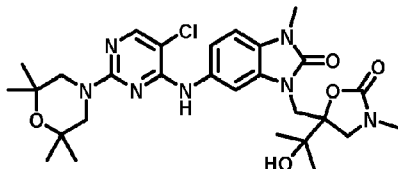
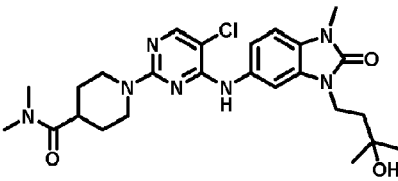
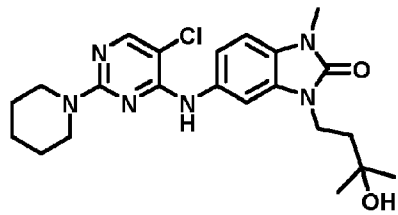
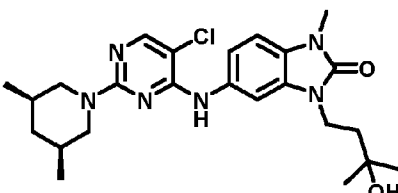
10

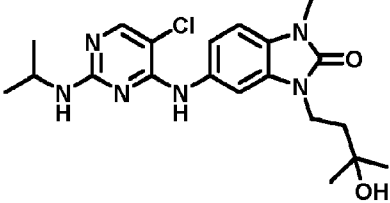
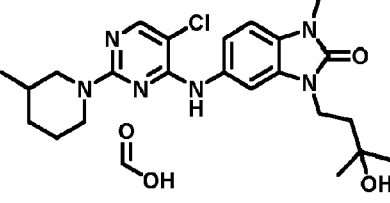
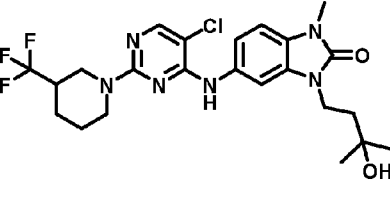
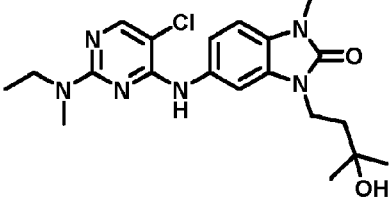
15

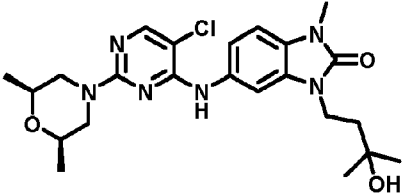
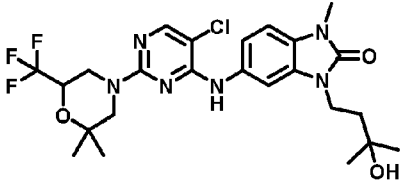
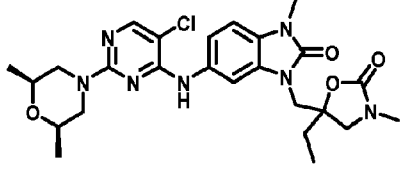
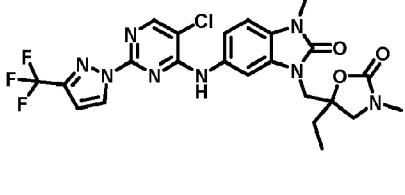
Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 20a, usando el intermedio mostrado en la Tabla 7 y la amina o heterociclo apropiado obtenido de proveedores comerciales.

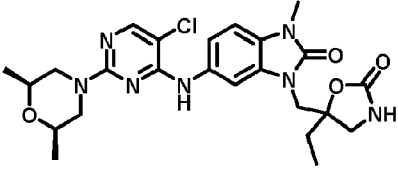
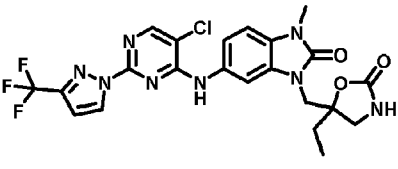
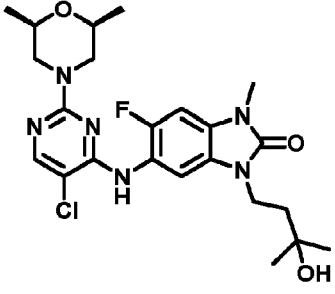
20

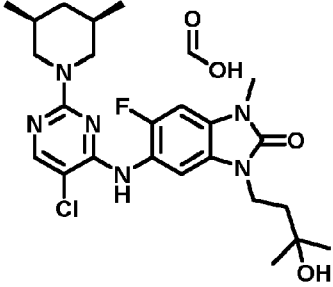
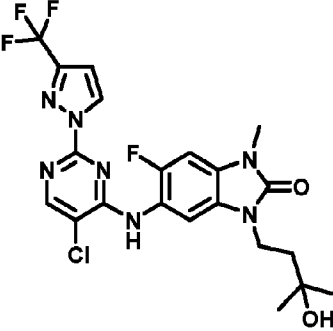
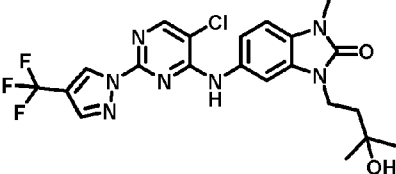
Tabla 7 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 20a

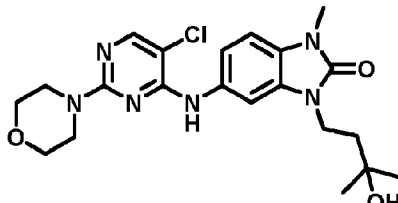
Ejemplo	Datos	Intermedios
Ejemplo 20b: 5-((6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona 	H RMN (600 MHz, DMSO-d₆ d, J (6H, 588.2696 para C₂₈H₃₉ClN₇O₅ [M+H]⁺.	Intermedio D3j: 5-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona
Ejemplo 20c: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida 	H RMN (500 MHz, acetona-d₆ (3H, s), 3.00- (3H, s), 1.85 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.77- 1.71 (2H, m), 1.70- para C₂₅H₃₅ClN₇O₃ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20d: 5-((5-cloro-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	H RMN (500 MHz, acetona-d₆ 7.97 (0.3H, br, parcialment 1.67-1.62 (2H, m), 1.59- LCMS para C₂₂H₃₀ClN₆O₂ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20e: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	H RMN (500 MHz, acetona-d₆ intercambiado NH), 8.13 ((2H, m), 1.81 (1H, m), 1.64- (2H, m), 1.26 (6H, s), 0.90 (C₂₄H₃₄ClN₆O₂ [M+H]⁺.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 20f: 5-((5-cloro-2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 2.37 min, m/z 419.1904, esperado 419.1957 para $C_{20}H_{28}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-d_4): δ 7.85 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 7.37 (1H, br d, J 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J 7.8 Hz), 4.05 (2H, m), 3.97 (1H, sept, J 6.6 Hz), 3.44 (3H, s), 1.88 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.18 (6H, d, J 6.6 Hz).	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20g: 5-((5-cloro-2-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	LCMS (Método T4): Rt 2.66 min, m/z 459.2239, esperado 459.2275 para $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.14 (1H, s, formate), 7.98 (0.8H, br, parcialmente intercambiado NH), 7.95 (1H, s), 7.57 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.8, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, J 8.8 Hz), 4.59-4.50 (2H, m), 4.01 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.83 (1H, td, J 12.8, 2.5 Hz), 2.51 (1H, dd, J 12.8, 10.2 Hz), 1.89-1.77 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.25 (6H, s), 1.16 (1H, m), 0.90 (3H, d, J 6.1 Hz). Otros intercambiables no observados.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20h: 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 2.98 min, m/z 513.1980, esperado 513.1987 para $C_{23}H_{29}ClF_3N_6O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.11 (1H, br s), 8.00 (1H, s), 7.49 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.88 (1H, m), 4.63 (1H, m), 4.06-3.98 (2H, m), 3.38 (3H, s), 2.96-2.85 (3H, m), 2.40 (1H, m), 1.88-1.79 (3H, m), 1.66-1.50 (2H, m), 1.29 (6H, s). OH no se observa.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20i: 5-((5-cloro-2-(etil(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 2.40 min, m/z 419.1945, esperado 419.1957 para $C_{20}H_{28}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 7.96 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.67 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.02 (2H, m), 3.63 (2H, q, J 7.1 Hz), 3.38 (3H, s), 3.11 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.26 (6H, s), 1.12 (3H, t, J 7.1 Hz). OH no se observa.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 20j: 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 2.83 min, m/z 475.2169, esperado 475.2219 para $C_{23}H_{32}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.07 (1H, br), 7.98 (1H, s), 7.57 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.7, 1.8 Hz), 7.07 (1H, d, J 8.7 Hz), 4.46 (2H, br d, J 13.1 Hz), 4.03 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.55 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.48 (2H, dd, J 13.0, 10.5 Hz), 1.86 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.26 (6H, s), 1.16 (6H, d, J 6.6 Hz). OH no se observa.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20k: 5-((5-cloro-2-(2,2-dimetil-6-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 3.14 min, m/z 543.2041, esperado 543.2093 para $C_{24}H_{31}ClF_3N_6O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_4): δ 7.95 (1H, s), 7.39 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.8, 1.9 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.8 Hz), 4.69 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J 13.2, 1.4 Hz), 4.21 (1H, m), 4.01 (2H, m), 3.43 (3H, s), 2.84 (1H, dd, J 12.9, 11.2 Hz), 2.79 (1H, br d, J 13.3 Hz), 1.85 (2H, m), 1.28 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.19 (3H, s).	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20l: 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 2.64 min, m/z 530.2202, esperado 530.2277 para $C_{25}H_{33}ClN_7O_4$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.56 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.33 (2H, br d, J 12.6 Hz), 4.01 (1H, d, J 15.2 Hz), 3.90 (1H, d, J 15.2 Hz), 3.59 (1H, d, J 9.4 Hz), 3.51 (2H, m), 3.40 (1H, d, J 9.4 Hz), 3.34 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.44 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.10 (6H, d, J 6.1 Hz), 0.92 (3H, t, J 7.1 Hz).	Intermedio D3d: 5-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-5-etil-3-metil-oxazolidin-2-ona
Ejemplo 20m: 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T4): 2.93 min, m/z 551.1476, esperado 551.1528 para $C_{23}H_{23}ClF_3N_8O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.60 (1H, s), 8.62 (1H, br d, J 2.7 Hz), 8.52 (1H, s), 7.77 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, J 2.7 Hz), 4.06 (1H, d, J 14.6 Hz), 4.01 (1H, d, J 14.6 Hz), 3.60 (1H, d, J 7.9 Hz), 3.38 (1H, d, J 7.9 Hz), 3.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 1.70 (2H, m), 0.87 (3H, t, J 7.9 Hz).	Intermedio D3d: 5-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-5-etil-3-metil-oxazolidin-2-ona

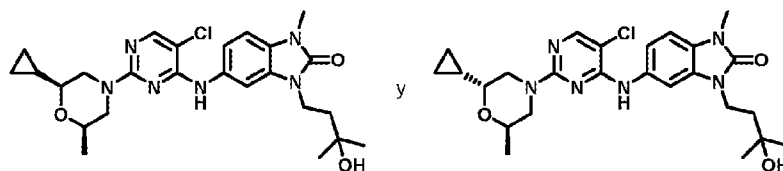
Ejemplo 20n: 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T4): 2.59 min, m/z 516.2088, esperado 516.2121 para $C_{24}H_{31}ClN_7O_4$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.60 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.43 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J 8.3, 1.9 Hz), 7.11 (1H, d, J, 8.3 Hz), 4.33 (2H, m), 4.01 (1H, d, J 14.8 Hz), 3.87 (1H, d, J 14.8 Hz), 3.55-3.48 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.46 (2H, m), 1.79-1.68 (2H, m), 1.12 (6H, d, J 6.5 Hz), 0.94 (3H, t, J 7.6 Hz).	Intermedio D3e: 5-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-5-etil-oxazolidin-2-ona
Ejemplo 20o: 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 3.00 min, m/z 537.1351, esperado 537.1372 para $C_{22}H_{21}ClF_3N_8O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.61 (1H, s), 8.63 (1H, m), 8.52 (1H, s), 7.75 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J 8.5 Hz), 6.96 (1H, d, J 2.7 Hz), 4.07 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.98 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.58 (1H, d, J 8.2 Hz), 3.37 (3H, s), 3.30 (1H, d, J 8.2 Hz), 1.77-1.67 (2H, m), 0.90 (3H, t, J 7.2 Hz).	Intermedio D3e: 5-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-5-etil-oxazolidin-2-ona
Ejemplo 20p: 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 2.88 min, m/z 493.2071, esperado 493.2125 para $C_{23}H_{31}ClFN_6O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.02 (1H, s), 7.76 (1H, br), 7.59 (1H, d, J, 6.0 Hz), 7.10 (1H, d, J 11.0 Hz), 4.39 (2H, m), 4.03 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.45 (2H, dd, J 13.2, 10.6 Hz), 1.86 (2H, m), 1.26 (6H, s), 1.13 (6H, d, J 6.5 Hz). OH no se observa.	Intermedio D3f: 6-[[2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 20q: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	LCMS (Método T4): Rt 2.93 min, m/z 491.2273, esperado 491.2332 para $C_{24}H_{33}ClFN_6O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.13 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.71 (1H, br), 7.54 (1H, d, J 6.5 Hz), 7.10 (1H, d, J 9.9 Hz), 4.61-4.52 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.22 (2H, dd, J 12.9, 11.4 Hz), 1.86 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 1.26 (6H, s), 0.85 (6H, d, J 7.0 Hz), 0.76 (1H, m). OH, N protonado no observado.	Intermedio D3f: 6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20r: 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 2.97 min, m/z 514.1360, esperado 514.1376 para $C_{21}H_{21}ClF_4N_7O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.67 (0.5H, br), 8.51-8.48 (2H, m), 7.63 (1H, d, J 6.5 Hz), 7.17 (1H, d, J 10.2 Hz), 6.85 (1H, d, J 2.6 Hz), 4.06 (2H, m), 3.42 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.21 (6H, s). OH no se observa.	Intermedio D3f: 6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 20s: 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4): Rt 3.00 min, m/z 496.1463, esperado 496.1470 para $C_{21}H_{22}ClF_3N_7O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.91 (1H, s), 8.84 (0.5H, br, parcialmente intercambiado NH), 8.43 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.97 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J 8.4, 1.9 Hz), 7.12 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.07 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.40 (3H, s), 1.92 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.24 (6H, s). OH no se observa.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 20t: 5-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	LCMS (Método T4): Rt 2.51 min, m/z 447.1897, esperado 447.1906 para $C_{21}H_{28}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4): δ 7.92 (1H, s), 7.47 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J 8.4, 1.7 Hz), 7.10 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.00 (2H, m), 3.70-3.67 (4H, m), 3.66-3.62 (4H, m), 3.41 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.28 (6H, s).	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
		

Ejemplo 21a: 5-((5-cloro-2-((2S,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona y Ejemplo 21b: 5-((5-cloro-2-((2R,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

5



Una mezcla de 2-ciclopropil-6-metil-morfolina (36 mg, 0,25 mmol, mezcla de diastereómeros), 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio D2a, 20 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,04 mL, 0,25 mmol) en NMP (1 mL) se calentó en el microondas a 170°C durante 1 hora. La mezcla se sometió a partición entre DCM y agua, la capa acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron, y la solución de NMP resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 de agua:metanol (ambas modificado con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min).

El producto de elución anterior fue asignado como Ejemplo 21b: 5-((5-cloro-2-((2R,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (7 mg, 24 %, 0,012 mmol).

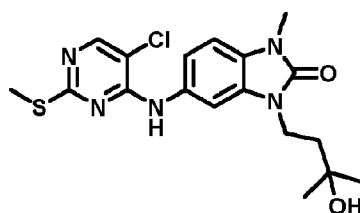
^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7.92 (1H, s), 7.43 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 7.12 (1H, d, J 8.1 Hz), 4.10 (1H, m), 4.03 (2H, t, J 8.3 Hz), 3.90 (1H, dd, J 12.5, 3.3 Hz), 3.77 (1H, dd, J 13.0, 5.0 Hz), 3.71 (1H, dd, J 13.0, 3.7 Hz), 3.44 (3H, s), 3.29 (1H, dd, J 12.5, 7.0 Hz), 2.99 (1H, m), 1.86 (2H, t, J 8.3 Hz), 1.29 (6H, s), 1.15 (3H, d, J 6.1 Hz), 1.08 (1H, m), 0.52 (1H, m), 0.47 (1H, m), 0.31 (1H, m), 0.18 (1H, m). LCMS (Método T4) Rt 2.78 min, m/z 501.2316, esperado 501.2375 para $C_{25}H_{34}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$.

El producto de elución posterior se asignó como Ejemplo 21a: 5-((5-cloro-2-((2S,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (9 mg, 30 %, 0,015 mmol).

^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7.91 (1H s), 7.45 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.48 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.44 (3H, s), 2.75-2.66 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J 13.0, 10.7 Hz), 1.86 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.18 (3H, d, J 6.3 Hz), 0.85 (1H, m), 0.53 (1H, m), 0.47 (1H, m), 0.35 (1H, m), 0.16 (1H, m). LCMS (Método T4) Rt 2.82 min, m/z 501.2306, esperado 501.2375 para $C_{25}H_{34}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 22a: 5-((5-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

30

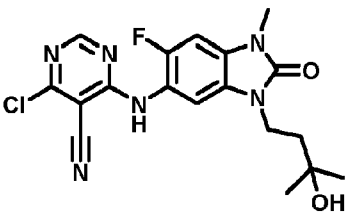
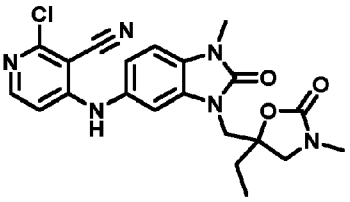
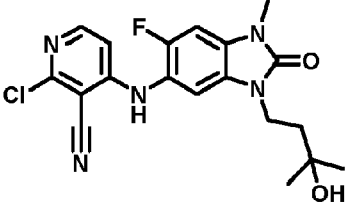
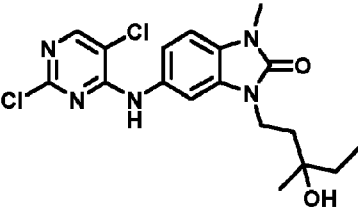


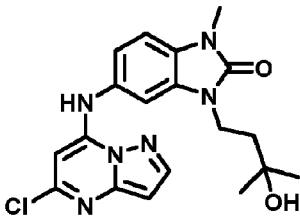
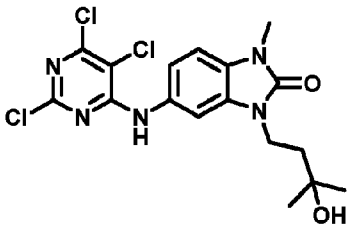
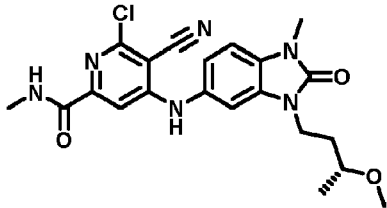
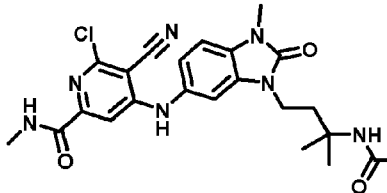
Una mezcla de 4,5-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (18 mg, 0,09 mmol), 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-benzimidazol-2-ona (intermedio A1, 20 mg, 0,08 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (20,5 μ L, 0,12 mmol) en DMF (0,50 mL, 0,16 M) se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó a pH 5 mediante la adición de ácido cítrico al 10 % y se extrajo con DCM (5 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min) para dar 5-[(5-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-benzimidazol-2-ona (27 mg) como un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.43 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 7.41 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J 8.4, 1.6 Hz), 7.13 (1H, d, J 8.4 Hz), 3.87 (2H, m), 3.32 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.17 (6H, s). OH no observado. LCMS (Método T4) **Rt** 2.80 min, m/z 408.1208, esperado 408.1255 para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

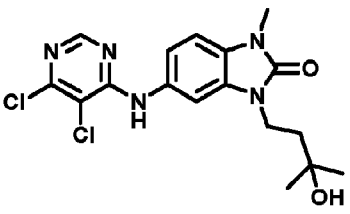
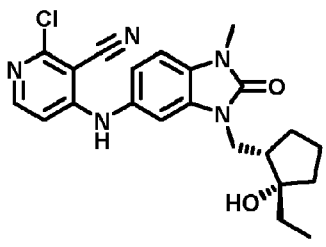
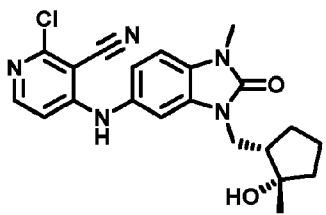
Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 22a, usando los intermedios mostrados en la Tabla 8, en NMP, DMA o DMF, y usando DIPEA o trietilamina como base. Para los ejemplos 22b y 22g, las reacciones se calentaron a 180 °C durante 1 hora. Por ejemplo, 22f, se requirió calentamiento adicional a 130 °C durante 2 horas y 140 °C durante 2 horas. Para los ejemplos 22i, 22j, 22k, se usó una temperatura más baja de 80 °C. Para los ejemplos 22m y 22n, se usó una temperatura más alta de 160 °C.

Tabla 8 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 22a.

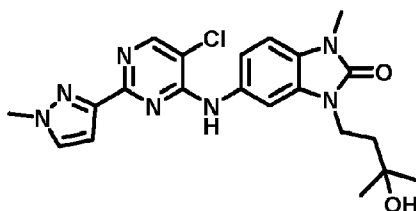
Ejemplo	Datos	Intermedios
Ejemplo 22b: 5-((2-bromo-5-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	LCMS (Método T4) Rt 2.78 min, m/z 439.0512, esperado 439.0531 para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (acetona-d_6, 500 MHz): δ 8.08 (1H, s), 7.92 (0.6H, br, parcialmente intercambiado NH), 7.17 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.15 (1H, m), 7.08 (1H, dt, J 8.4, 1.7 Hz), 6.83 (1H, d, J 4.3 Hz), 4.04 (2H, m), 3.42 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.26 (6H, s). OH no se observa.	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-benzimidazol-2-ona y 2,4-dibromo-5-cloropiridina
Ejemplo 22c: 2-cloro-4-((3-((5-etil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo	LCMS (Método T4) Rt 2.51 min, m/z 427.1207, esperado 427.1280 para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.51 (1H, s), 7.96 (1H, d, J 6.2 Hz), 7.39 (1H, s), 7.22-7.19 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 6.88 (1H, d, J 6.2 Hz), 4.08 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.99 (1H, d, J 15.3 Hz), 3.51 (1H, d, J 9.4 Hz), 3.37 (3H, s), 3.31 (1H, d, J 9.4 Hz), 1.74 (2H, m), 0.93 (3H, t, J 7.4 Hz).	Intermedio A6c: 5-[(6-amino-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il)metil]-5-etil-oxazolidin-2-ona y 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo

Ejemplo 22d: 4-cloro-6-((6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo 	LCMS (Método T4) Rt 2.62 min, m/z 405.1237, esperado 405.1237 para $C_{18}H_{19}ClFN_6O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_4): δ 8.41 (1H, s), 7.28 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.14 (1H, d, J 9.9 Hz), 4.02 (2H, t, J 7.5 Hz), 3.43 (3H, s), 1.85 (2H, t, J 7.5 Hz), 1.28 (6H, s).	Intermedio A6a: 6-amino-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-metil-bencimidazol-2-ona y 4,6-dicloropirimidina-5-carbonitrilo
Ejemplo 22e: 2-cloro-4-((3-((5-etil-3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	LCMS (Método T4) Rt 2.55 min, m/z 441.1421, esperado 441.1436 para $C_{21}H_{22}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.51 (1H, s), 7.98 (1H, d, J 6.1 Hz), 7.22-7.19 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J 8.3, 2.0 Hz), 6.84 (1H, d, J 6.1 Hz), 4.10 (1H, d, J 14.8 Hz), 4.01 (1H, d, J 14.8 Hz), 3.56 (1H, d, J 9.0 Hz), 3.40-3.36 (4H, m), 2.63 (3H, s), 1.77-1.67 (2H, m), 0.90 (3H, t, J 7.3 Hz).	Intermedio A6b: 5-[(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]-5-etil-3-metil-oxazolidin-2-ona y 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo
Ejemplo 22f: 2-cloro-4-((6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	LCMS (Método T4) Rt 2.67 min, m/z 404.1228, esperado 404.1284 para $C_{18}H_{20}ClFN_5O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, metanol-d_4): δ 8.00 (1H, d, J 6.3 Hz), 7.22 (1H, d, J 1.1 Hz), 7.21 (1H, d, J 4.7 Hz), 6.52 (1H, dd, J 6.3, 1.8 Hz), 4.03 (2H, t, J 8.2 Hz), 3.45 (3H, s), 1.86 (2H, t, J 8.2 Hz), 1.28 (6H, s).	Intermedio A6a: 6-amino-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-metil-bencimidazol-2-ona y 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo
Ejemplo 22g: 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4) Rt 2.78 min, m/z 410.1146, esperado 410.1145 para $C_{18}H_{22}Cl_2N_5O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.80 (0.4H, parcialmente intercambiado NH), 8.28 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J 6.9, 2.0 Hz), 7.30 (1H, ddd, J 8.7, 5.2, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz), 4.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 1.86 (2H, m), 1.58 (2H, q, J 7.8 Hz), 1.24 (3H, s), 0.94 (3H, t, J 7.8 Hz). OH no se observa.	Intermedio A7a: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 2,4,5-tricloro pirimidina

Ejemplo 22h: 5-((5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ 10.34 (s, 1H, NH), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.46 (s, 1H, OH), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.16 (s, 6H). LCMS (Método X4) rt 2.63 m/z 401.149 esperado 401.149 para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina
Ejemplo 22i: 3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-5-((2,5,6-tricloropirimidin-4-il)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H, NH), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). LCMS (Método X4) rt 3.01 min; m/z 452.0427 esperado 452.0424 para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 2,4,5,6-tetracloropirimidina
Ejemplo 22j: (R)-6-cloro-5-ciano-4-((3-(3-metoxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-N-metilpicolinamida 	^1H RMN (500MHz, cloroformo-d) δ 7.77 (br q, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.04 (s, 1H, NH), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.2 y 1.9Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.30 (s, 3H, OMe), 2.97 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.0 Hz, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.58min; m/z 465.1401 esperado 465.1418 para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.	Intermedio A7d: 5-amino-3-[(3R)-3-metoxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona (used without purification) y el Intermedio E1: 4,6-dicloro-5-ciano-N-metilpiridin-2-carboxamida
Ejemplo 22k: 4-((3-(3-acetamido-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-6-cloro-5-ciano-N-metilpicolinamida 	^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.80 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H, NH), 7.01 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 - 2.95 (d, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.36 (s, 6H). LCMS (Método X2) rt 1.24min m/z 484.1880 esperado 484.1864 para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Intermedio A4b: N-[3-(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)-1,1-dimetilpropil]acetamida y el Intermedio E1: 4,6-dicloro-5-ciano-N-metil-piridin-2-carboxamida

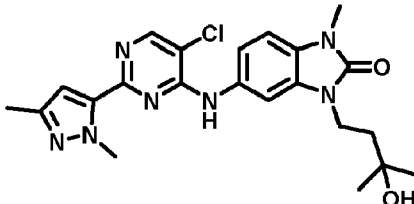
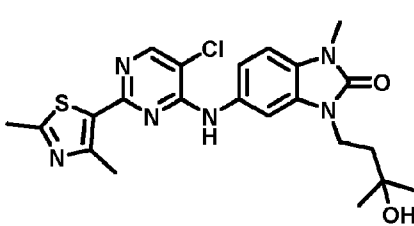
Ejemplo 22l: 5-((5,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H, NH), 8.26 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H, OH), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.33 (s, 3H, Oscurecido por disolvente), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.16 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 2.59min; m/z 396.0997 esperado 396.0994 para C₁₇H₂₀Cl₂N₅O₂ [M+H]⁺.	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 4,5,6-tricloropirimidina
Ejemplo 22m: rac-2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-etil-2-hidrox ciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 14.9, 8.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 14.9, 5.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 3H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS (Método X4) Rt 2.87 m/z 426.1693 esperado 426.1697 para C₂₂H₂₅ClN₅O₂ [M+H]⁺.	Intermedio A8b: 5-amino-3-(((1S,2S)-2-etil-2-hidrox ciclopent il)metil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona y 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo
Ejemplo 22n: rac-2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.9, 9.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.50 (m, 3H), 1.10 (s, 3H). OH no se observa claramente. LCMS (Método T4) Rt 2.73 m/z 412.1517 esperado 412.1535 para C₂₁H₂₃ClN₅O₂ [M+H]⁺.	Intermedio A8a: 5-amino-3-(((1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]metil)-1-metil-bencimidazol-2-ona mloid y 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo

Ejemplo 23a: 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

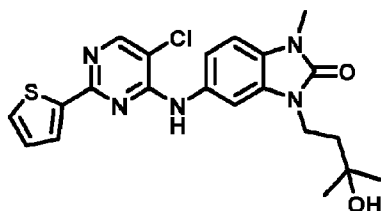


- Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio D2a, 20 mg, 0,05 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12,6 mg, 0,06 mmol), carbonato de sodio (11 mg, 0,10 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,8 mg, 0,0025 mmol) en dioxano:agua 1:1 (1 mL en total) se calentó en el microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se sometió a partición entre DCM y agua y el pH se ajustó a 5 usando ácido cítrico al 10% antes de la separación y extracción con más DCM. Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron, y la solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 de agua:metanol (ambas modificadas) con ácido fórmico al 0,1 %) a un caudal de 20 mL/min) para dar un sólido amarillo que requirió purificación adicional mediante cromatografía en fase normal (0 a 6 % de MeOH en DCM, columna de 10 g) para obtener 5-[[5-cloro-2-(1-metilpirazol-3-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (10 mg, 40%, 0,0204 mmol) como un sólido. LCMS (Método T4) Rt 2,63 min, m/z 442.1738, esperado 442.1753 para $C_{21}H_{25}ClN_7O_2[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona- d_6): δ 8.42-8.36 (1.4H, br m, incluido NH parcialmente intercambiado), 8.00 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J 8.4 Hz), 6.88 (1H, br s), 4.09 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.39 (3H, s), 1.90 (2H, m), 1.22 (6H, s). OH no observado.
- Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 23a usando un ácido o éster borónico apropiado obtenido de proveedores comerciales.

Tabla 9 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 23a

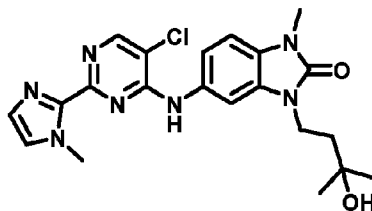
Ejemplo	Datos
Ejemplo 23b: 5-((5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4) Rt 2.84 min, m/z 456.1903, esperado 456.1909 para $C_{22}H_{27}ClN_7O_2[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.41 (1H, s), 8.15 (0.4H, parcialmente intercambiado NH), 7.48 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.37 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 7.13 (1H, d, J 8.1 Hz), 6.70 (1H, s), 4.04 (2H, t, J 8.0 Hz), 4.02 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.86 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.23 (6H, s). OH no se observa.
Ejemplo 23c: 5-((5-cloro-2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4) Rt 2.95 min, m/z 473.1501, esperado 473.1521 para $C_{22}H_{26}ClN_6O_2S[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6): δ 8.50 (1H, br), 8.38 (1H, s), 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.07 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.60 (3H, s), 1.89 (2H, t, J 7.9 Hz), 1.24 (6H, s). OH no se observa.

Ejemplo 23d: 5-((5-cloro-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



LCMS (Método T4) Rt 2.97 min, m/z 444.1245, esperado 444.1255 para $C_{21}H_{23}ClN_5O_2S$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona- d_6): δ 8.47 (0.7H, br, parcialmente intercambiado NH), 8.35 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J 3.8, 1.3 Hz), 7.76 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J 5.1, 1.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J 8.3, 1.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J 5.1, 3.7 Hz), 7.12 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.09 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.41 (3H, s), 1.92 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.25 (6H, s). OH no se observa.

Ejemplo 24a: 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona:ácido fórmico (1:1)



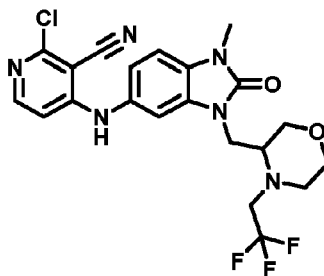
5

Una mezcla de 1-metil-2-(tri-n-butilestannil)imidazol (21 mg, 0,06 mmol), 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio D2a, 20 mg, 0,05 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,5 mg, 0,005 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se calentó a presión atmosférica durante 18 h a 90 °C. La mezcla se sometió a partición entre DCM y agua y el pH se ajustó a 5 usando ácido cítrico al 10% antes de la separación y extracción con más DCM. Las capas orgánicas se combinaron y evaporaron, y la solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 de agua:metanol (ambas modificadas) con ácido fórmico al 0,1 %) a un caudal de 20 mL/min) para dar el producto del título (3 mg, 13 %, 0,0068 mmol), en forma de un sólido. LCMS (Método T4) Rt 2,20 min, m/z 442,1740, esperado 442,1753 para $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona- d_6): δ 8.50 (1H, br), 8.37 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.74 (1H, br s), 7.64 (1H, br s), 7.55 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.6, 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, J 8.6 Hz), 4.04 (2H, t, J 8.3 Hz), 3.91 (3H, s), 3.40 (3H, s), 1.88 (2H, t, J 8.3 Hz), 1.24 (6H, s). OH no observado.

10

15

Ejemplo 25a: 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-3-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



20

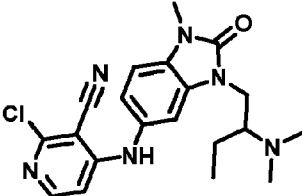
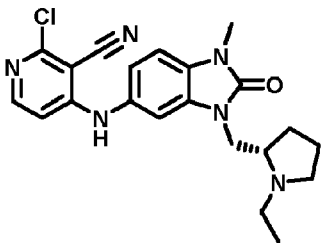
Se añadieron secuencialmente 4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-3-il]metanol (15 mg, 0,076 mmol) en THF (0,5 mL) y cianometiltributylfosforano (solución al 33 % p/v en THF, 135 μ L, 0,19 mmol) a una suspensión de 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 20 mg, 0,067 mmol) en DMF (0,2 mL). La mezcla resultante se calentó en el microondas a 100°C durante 1 hora. Se añadió agua (0,1 mL) y se eliminó el disolvente, se purificó mediante cromatografía instantánea en fase inversa (Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 20-100 % de metanol en agua, 0,1 % de modificador de ácido fórmico) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de KP-SIL, 2-4 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (5,3 mg). ^1H RMN (600 MHz, cloroformo- d) δ 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.99

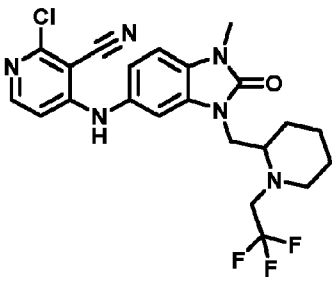
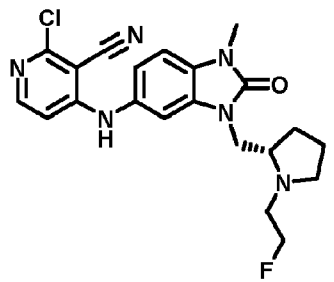
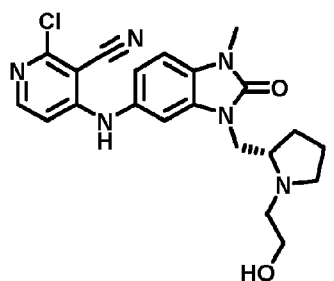
25

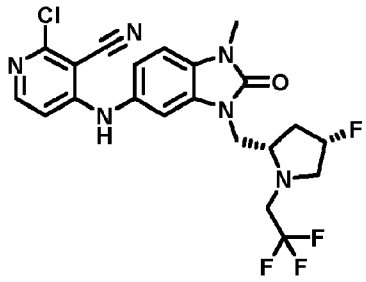
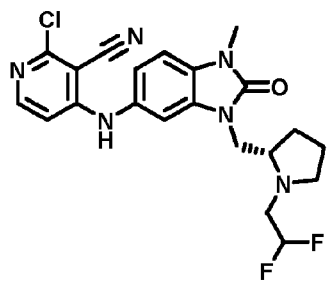
(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H, NH), 6.64 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.84 (dt, J = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H, NMe), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 3.16 (ddd, J = 12.4, 9.6, 3.4 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.73 (dt, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H). LCMS (Método X2) **Rt** 1.34min; m/z 481.1381 esperado 481.1367 para $C_{21}H_{21}N_6O_2F_3Cl$ $[M+H]^+$.

- 5 Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 25a, usando los intermedios de alcohol mostrados en la Tabla 10.

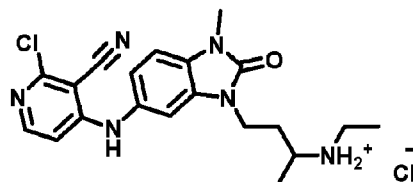
Tabla 10 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 25a

Ejemplo	Datos	Intermedio
Ejemplo 25b: 2-cloro-4-((3-(2-(dimetilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo: ácido fórmico (1:1) 	^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.24 (s, 1H, formate), 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H, NH), 7.05-7.01 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.8, 6.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 1.79 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H). Nitrógeno protonado no visto; probablemente enmascarado por / intercambiando con un amplio pico de agua a 4.4 ppm. LCMS (Método X2) Rt 0.89min; m/z 399.1698 esperado 399.1700 para $C_{20}H_{24}N_6OCl$ $[M+H]^+$.	2-(dimetilamino)-1-butanol
Ejemplo 25c: (S)-2-cloro-4-((3-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.04 (d, 1H, J=6.1Hz), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H, NH), 6.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.41 (dq, J = 11.8, 7.1 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH3) LCMS (Método X4) Rt 1.73min; m/z 411.1697 esperado 411.1700 para $C_{21}H_{24}N_6OCl$ $[M+H]^+$.	[(2S)-1-etil-2-pirrolidinil]methanol

Ejemplo 25e: 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8Hz, 2Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.59 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), LCMS (Método X4) Rt 1.43min; m/z 479.1581 esperado 479.1574 para C₂₂H₂₃ClF₃N₆O [M+H]⁺.	Intermedio G4c: [1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piperidil]metanol
Ejemplo 25f: (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo: ácido fórmico (1:1) 	¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 4H). Amina protonada NH no observada debido al rápido intercambio. LCMS (Método X2) Rt 0.90min; m/z 429.1611 esperado 429.1606 para C₂₁H₂₃N₆OFCl [M+H]⁺.	Intermedio G4g: [(2S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol
Ejemplo 25g: (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo:ácido fórmico (1:1) 	Tenga en cuenta que el grupo protector sililo se eliminó durante la cromatografía en fase inversa. ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H). LCMS (2min) Rt 0.88min; m/z 427.1653 esperado 427.1649 para C₂₁H₂₄N₆O₂Cl [M+H]⁺.	Intermedio G4f: [(2S)-1-[2-[tert-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-il]metanol

Ejemplo 25h: 2-cloro-4-((3-(((2R,4S)-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	LCMS (Método T4) Rt 2.89 min, m/z 483.1301, esperado para C₂₁H₂₀ClF₄N₆O [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.94 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.23 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 6.69 (1H, d, J 6.4 Hz), 5.20 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J 14.5, 5.8 Hz), 3.90 (1H, dd, J 14.5, 8.0 Hz), 3.54-3.40 (5H, m), 3.19 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.03 (1H, m).	Intermedio G4d: [(2S,4S)-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol
Ejemplo 25i: (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	LCMS (Método T4) Rt 2.22 min, m/z 447.1493, esperado 447.1506 para C₂₁H₂₂ClF₂N₆O [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 7.96 (1H, d, J 6.2 Hz), 7.26-7.23 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J 8.1, 1.8 Hz), 6.69 (1H, d, J 6.2 Hz), 5.79 (1H, tt, J 56.4, 4.2 Hz), 3.92 (1H, dd, J 14.1, 5.7 Hz), 3.89 (1H, dd, J 14.1, 6.6 Hz), 3.47 (3H, s), 3.20 (1H, m), 3.17-3.10 (2H, m), 2.81 (1H, ap. qd, J 14.1, 4.2 Hz), 2.47 (1H, ap. q, J 8.0 Hz), 1.86 (1H, m), 1.82-1.76 (2H, m), 1.70 (1H, m).	Intermedio G4e: [(2S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol

Ejemplo 26a: Clorhidrato de 2-cloro-4-((3-(3-(etilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



5

10

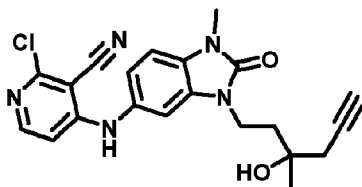
15

Se añadió gota a gota cianometiltributylfosforano (50 mg, 0,21 mmol, como 0,15 mL de una solución al 33 % en THF) a una mezcla de N-etil-N-(3-hidroxi-1-metilpropil)carbamato de terc-butilo (Intermedio G5, 19 mg, 0,09 mmol) y 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-benzimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (Intermedio D1, 20 mg, 0,067 mmol) en DMF (0,2 mL) y THF (0,4 mL). La mezcla resultante se calentó en el microondas a 100°C durante 1 hora. Se añadió agua (0,1 mL), se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía instantánea en fase inversa (Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 20-100 % de metanol en agua, 0,1 % de modificador de ácido fórmico). El material resultante se disolvió en THF y se trató con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 1 mL) a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con THF, se secó sobre el filtro y al vacío para dar el compuesto del título (3 mg). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5

Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (Método T4) **Rt** 2.03min; m/z 399.1690 esperado 399.1700 para $C_{20}H_{24}ClN_6O$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 27a: 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilhex-5-in-1-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo

5



10

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-hex-5-inilo) (intermedio C5c, 38 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se le añadió 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (intermedio D1, 25 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (60 mg, 0,18 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85° C durante 18 h. La mezcla se sometió a partición entre DCM y agua, se neutralizó a pH 6 con ácido cítrico y se separó, extrayendo la capa acuosa con más DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 μ , 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min) dio el compuesto del título (22 mg, 64 %, 0,0537 mmol) en forma de un sólido. LCMS (Método T4) **Rt** 2.81 min; m/z 414.1676, esperado 414.1691 para $C_{21}H_{21}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona- d_6) δ 8.51 (1H, br), 8.03 (1H, d, J 6.1 Hz), 7.24 (1H, d, J 1.9 Hz), 7.20 (1H, d, J 8.7 Hz), 7.11 (1H, dd, J 8.7, 1.9 Hz), 6.79 (1H, d, J 6.1 Hz), 4.06 (2H, m), 3.41 (3H, s), 2.47 (1H, m), 2.42-2.38 (2H, m), 2.04-1.93 (2H, m), 1.34 (3H, s). OH no observado.

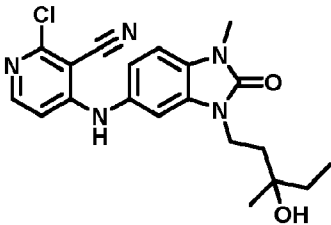
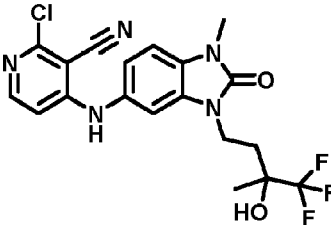
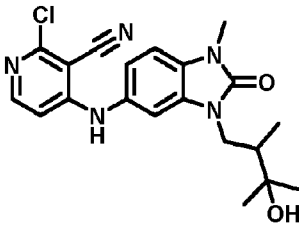
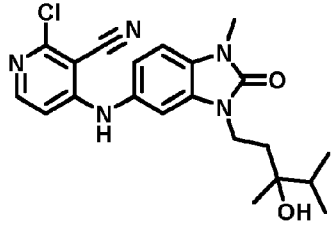
15

20

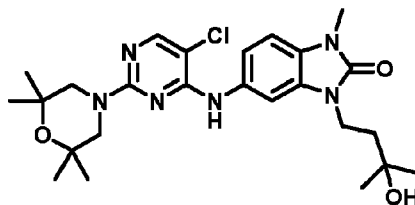
Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 27a, usando los intermedios de tosilato mostrados en la Tabla 11. El Ejemplo 27d se llevó a cabo usando calentamiento por microondas a 100 °C durante 30 minutos.

Tabla 11 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 27a

Ejemplo	Datos	Intermedio
Ejemplo 27b: 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo	LCMS (Método T4) Rt 2.58 min; m/z 416.1471, esperado 416.1484 para $C_{20}H_{23}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8.52 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J 6.1 Hz), 7.20-7.17 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 6.79 (1H, d, J 6.1 Hz), 4.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.28 (1H, d, J 9.6 Hz), 3.24 (1H, d, J 9.6 Hz), 1.91 (1H, m), 1.83 (1H, d), 1.21 (3H, s). OH no se observa.	Intermedio C6a: (3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butyl) 4-metilbencenosulfonato

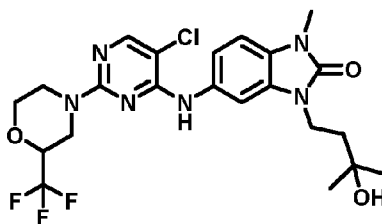
Ejemplo 27c: 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	LCMS (Método T4) Rt 2.69 min; m/z 400.1531, esperado 400.1535 para $C_{20}H_{23}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 7.96 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.23 (1H, d, J 8.2 Hz), 7.18 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.2, 2.0 Hz), 6.70 (1H, d, J 6.4 Hz), 4.02 (2H, m), 3.46 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.23 (3H, s), 0.84 (3H, t, J 7.0 Hz).	Intermedio C5a: (3-hidroxi-3-metil-pentil) 4-metilbencenosulfonato
Ejemplo 27d: 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.97 (ddd, J = 13.4, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 13.5, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H). LCMS (Método X2) Rt 1.29min; observado 440.1083, esperado 440.1101 para $C_{19}H_{18}ClF_3N_5O_2$ $[M+H]^+$.	Intermedio C1c: (4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-butil) 4-metilbencenosulfonato
Ejemplo 27e: 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-2,3-dimetilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.2, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (Método X2) Rt 1.26min, m/z 400.1540 esperado 400.1540 para $C_{20}H_{23}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$	Intermedio C1b: (3-hidroxi-2,3-dimetil-butil) 4-metilbencenosulfonato
Ejemplo 27f: 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3,4-dimetilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo 	LCMS (Método T4) Rt 2.81 min; m/z 414.1676, esperado 414.1691 para $C_{21}H_{25}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 8.03 (1H, d, J 6.3 Hz), 7.22-7.19 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J 8.1, 1.5 Hz), 6.79 (1H, d, J 6.3 Hz), 4.05 (2H, m), 3.43 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.76 (1H, app hept, J 7.0 Hz), 1.15 (3H, s), 0.95 (3H, d, J 7.0 Hz), 0.92 (3H, d, J 7.0 Hz).	Intermedio C5b: (3-hidroxi-3,4-dimetil-pentil) 4-metilbencenosulfonato N5074-67 avarela

Ejemplo 28a: 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



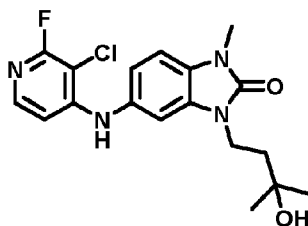
- 5 Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio D2a, 30 mg, 0,076 mmol), 2,2,6,6-tetrametilmorfolina (22 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (40 μ L, 0,23 mmol) en NMP (0,67 mL) se calentó en el microondas a 140 °C durante 2 horas. Una vez enfriada, la mezcla se diluyó con DMSO (0,5 mL) y luego se purificó usando una columna C18 en fase inversa eluyendo con metanol al 30-100 % en agua (cada uno conteniendo ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título (32 mg) como un sólido color marrón pálido. ^1H RMN (600 MHz, Cloroformo- d) δ 7.97 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 1.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 12H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X4) Rt 3.08 min, m/z 503.2521 esperado 503.2537 para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 Ejemplo 28b: 5-((5-cloro-2-(2-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



- 20 Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio D2a, 30 mg, 0,076 mmol), clorhidrato de 2-(trifluorometil)morfolina (29 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (53 μ L, 0,30 mmol) en NMP (0,67 mL) se calentó en el microondas a 140 °C durante 2 horas. Una vez enfriada, la mezcla se diluyó con DMSO (0,5 mL) y luego se purificó usando una columna C18 en fase inversa eluyendo con metanol al 30-100 % en agua (cada uno conteniendo ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título (34 mg) como un sólido color marrón pálido. ^1H RMN (600 MHz, Cloroformo- d) δ 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 13.0, 10.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 3.16 min, m/z 515.1773 esperado 515.1785 para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Ejemplo 29a: 5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



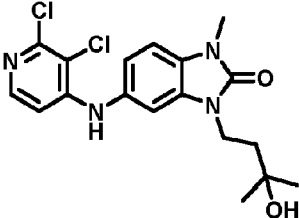
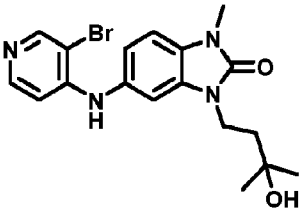
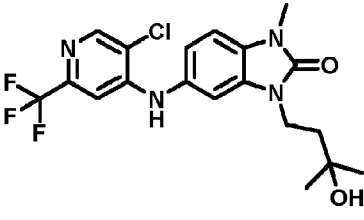
- 35 Una mezcla de 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A1, 20 mg, 0,08 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02 mmol), 4-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (24 mg, 0,11 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,3 mg, 0,004 mmol) y 4-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (24,00 mg, 0,1141 mmol) en NMP (0,9 mL) y tolueno (0,9 mL) se desgasificó y se calentó en el microondas bajo una atmósfera de nitrógeno a 140 °C durante 1 hora, luego se purificó mediante una columna SCX-2, eluyendo con DCM, metanol luego amoníaco

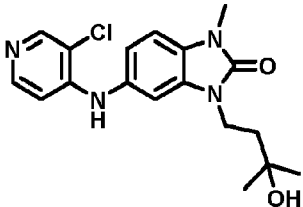
metanólico. El compuesto eluyó en las fracciones no básicas y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa (Biotage Snap Ultra C18 12 g, 40-80 % de metanol en agua, 0,1 % de modificador de ácido fórmico) para dar 5-[(3-cloro-2-fluoro-4-piridil)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-benzimidazol-2-ona (20 mg, 66 %, 0,053 mmol)

- 5 ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.73 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.02 (app s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (s, 1H, NH), 6.59 (d, J=6 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.18 (v br, 1H, OH), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.31 (s, 6H). LCMS (Método X4) Rt 2.57min; m/z 379.1336 esperado 379.1337 para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 29a, usando los haluros de heteroarilo mostrados en la Tabla 12.

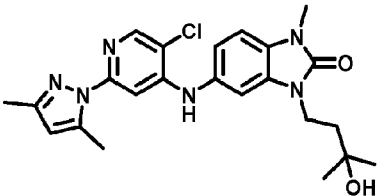
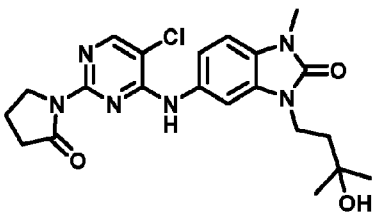
- 10 **Tabla 12** - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 29a

Ejemplo	Datos	Intermedio
Ejemplo 29b: 5-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). OH no se observa claramente. LCMS (Método X4) Rt 2.67min; m/z 395.1038 esperado 395.1042 para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	2,3-dicloro-4-yodopiridina
Ejemplo 29c: 5-((3-bromopiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). NH^+, OH no se observa claramente, intercambio con agua (pico amplio en 5.43ppm). LCMS (Método T4) Rt 1.84min; m/z 405.0912 esperado 405.0921 para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	3,4-dibromopiridina
Ejemplo 29d: 5-((5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4) Rt 2.84 min; m/z 429.1331, esperado 429.1329 para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8.42 (1H, s), 8.16 (0.3H, parcialmente intercambiado NH), 7.21-7.17 (2H, m), 7.12-7.09 (2H, m), 4.04 (2H, t, J 8.0 Hz), 3.42 (3H, s), 1.85 (2H, t, J 8.0 Hz), 1.25 (6H, s). OH no se observa.	5-cloro-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina

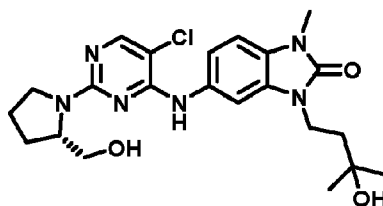
Ejemplo	Datos	Intermedio
Ejemplo 29e: 5-((3-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	LCMS (Método T4) Rt 1.81 min; m/z 361.1422, esperado 361.1426 para $C_{18}H_{22}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8.30 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.06 (1H, d, J 5.7 Hz), 7.18-7.13 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J 8.1, 2.0 Hz), 6.84 (1H, d, J 5.7 Hz), 4.03 (2H, t, J 8.2 Hz), 3.41 (3H, s), 1.85 (2H, t, d 8.2 Hz), 1.25 (6H, s). NH, OH no se observa.	4-bromo-3-cloropiridina

Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 29a, usando los compañeros de acoplamiento que se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 29a

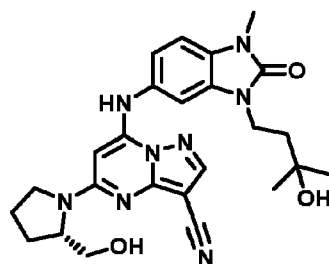
Ejemplo	Datos	Intermedios
Ejemplo 30a: 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4) Rt 2.97 min; m/z 455.1943, esperado 455.1957 para $C_{23}H_{28}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8.19-8.14 (1.6H, m, incluye parcialmente intercambiado NH), 7.39 (1H, s), 7.19-7.16 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J 8.2, 2.0 Hz), 5.97 (1H, s), 4.03 (2H, t, J 7.9 Hz), 3.42 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.87 (2H, t, J 7.9 Hz), 1.23 (6H, s). OH no se observa.	Ejemplo 22b: 5-((2-bromo-5-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona y 3,5-dimetil-1H-pirazol
Ejemplo 30b: 5-((5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T4) Rt 2.49 min; m/z 445.1746, esperado 445.1749 para $C_{21}H_{26}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ 8.88 (1H, d, J 2.1 Hz), 8.25 (1H, s), 8.23 (0.5 H, brs, parcialmente intercambiado NH), 7.25 (1H, dd, J 8.3, 2.1 Hz), 7.01 (1H, d, J 8.3 Hz), 4.17 (2H, m), 4.05 (2H, t, J 7.0 Hz), 3.36 (3H, s), 2.65 (2H, t, J 8.1 Hz), 2.14 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.25 (6H, s). OH no se observa.	Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-benzimidazol-2-ona y 2-pirrolidinona

Ejemplo 31a: (S)-5-((5-cloro-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



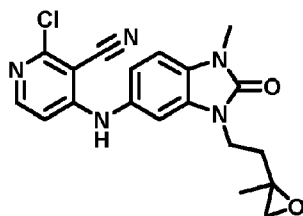
Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio D2a, 7,4 mg, 0,019 mmol), [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (7 uL, 0,07 mmol), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (13 uL, 0,075 mmol) en DMF (0,5 mL) se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas, luego se sometió a partición entre DCM y agua, se ajustó a pH 5 mediante la adición de ácido cítrico al 10 %, las capas se separaron y se extrajeron adicionalmente con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se evaporaron y se purificaron mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 µ, 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 60:40 a 0:100 de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a una caudal de 20 mL/min), produciendo 5-[[5-cloro-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (5 mg). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.08-1.9 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.22 min; m/z 461.2050 esperado 461.2062 para C₂₂H₃₀ClN₆O₃ [M+H]⁺.

Ejemplo 31b: (S)-7-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 31a, a partir de 5-cloro-7-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (Intermedio D3i, 8 mg) y produciendo el compuesto del título (7 mg). Las señales de RMN son muy amplias y mal definidas, debido a la rotación alrededor del enlace C-N que une la pirrolidina al anillo heteroaromático. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.9-5.3 y 4.4-4.2 (br m, total 2H), 4.81 (1H, br m), 4.45 (1H, s), 3.90 (2H, m), 3.85 - 3.0 (4H, v br), 3.35 (3H, s), 2.04-1.91 (2H, br m), 1.90-1.82 (2H, br m), 1.72 (2H, t, J=8.2Hz), 1.16 (6H, s). LCMS (Método T4) Rt 2.73min; m/z 491.2508 esperado 491.2514 para C₂₅H₃₁N₆O₃ [M+H]⁺.

Ejemplo 32: 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



Paso 1: 2-cloro-4-[[1-metil-3-(3-metilbut-3-enil)-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo

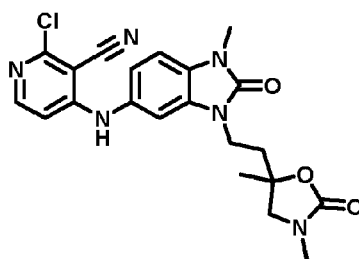
A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-metilbut-3-enilo (intermedio C6b, 156 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió: 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (intermedio D1, 150 mg, 0,50 mmol) y carbonato de cesio (360 mg, 1,11 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se sometió a partición entre DCM y agua, se neutralizó a pH 6 con ácido cítrico y se separó, extrayendo la capa acuosa con más DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en fase inversa (Biotage Snap Ultra C18 12 g, 30-80 % de metanol en agua, 0,1 % de modificador de ácido fórmico) dio 2-cloro-4-[[1-metil-3-(3-metilbut-3-enil)-2-oxo-bencimidazol-5-

il]amino]piridin-3-carbonitrilo (80 mg, 37 %, 0,1849 mmol) como un aceite. LCMS (Método T2) Rt 1,47 min; m/z 368,1247, esperado 368,1273 para C₁₉H₁₈ClN₅O [M+H]⁺.

Paso 2: 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo

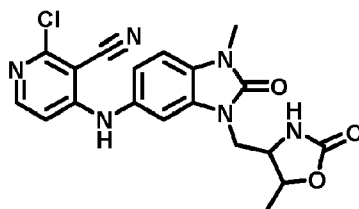
- 5 A una solución de 2-cloro-4-[[1-metil-3-(3-metilbut-3-enil)-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo (80 mg, 0,22 mmol) en DCM (2 mL) se añadió m-CPBA (56 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se añadió una segunda porción de m-CPBA (37,5 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante otra hora. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso saturado, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con más DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
- 10 MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido color naranja. LCMS (Método T2) Rt 1,33 min; m/z 384,1179, esperado 384,1222 para C₁₉H₁₉ClN₅O₂ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.96 (1H, d, J 6.4 Hz), 7.25 (1H, d, J 8.2 Hz), 7.17 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J 8.2, 1.6 Hz), 6.70 (1H, d, J 6.4 Hz), 4.08 (2H, m), 3.47 (3H, s), 2.56 (2H, s), 2.00 (2H, m), 1.41 (3H, s).

- 15 Ejemplo 33: 2-cloro-4-((3-(2-(3,5-dimetil-2-oxooxazolidin-5-il)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



- A una solución de 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol -5-il)amino)nicotinonitrilo (Ejemplo 32, 10 mg, 0,03 mmol) en EtOH (1,00 mL) en un tubo sellado se añadió metilamina (2 M en THF, 0,07 mL, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a 78 °C durante 4 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y la mezcla se disolvió en THF (1 mL). Se añadieron carbonato de disuccinimido (33 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,02 mL, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 66 °C durante 26 h. Se añadieron NH₄Cl y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. La purificación mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 µ, 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 60:40 a 0:100 agua:metanol
- 20 (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/ min) dio el compuesto del título (3 mg) en forma de un sólido blanco. LCMS (Método T4) Rt 2,47 min; m/z 441,1424, esperado 441,1436 para C₂₁H₂₂ClN₆O₃ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.95 (1H, d, J 7.2 Hz), 7.24 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J 8.4, 1.7 Hz), 6.70 (1H, d, J 7.2 Hz), 4.08 (2H, m), 3.55 (1H, d, J 8.8 Hz), 3.46 (3H, s), 3.38 (1H, d, J 8.8 Hz), 2.84 (3H, s), 2.16 (2H, m), 1.50 (3H, s).

- 30 Ejemplo 34: 2-cloro-4-((1-metil-3-((5-metil-2-oxooxazolidin-4-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo



- 35 Paso 1: 4-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-2,2,5-trimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo

- Se añadió gota a gota cianometiltributilfosforano (90 mg, 0,37 mmol, como 135 µL de una solución al 33 % en THF) a una mezcla de 2-cloro-4-[[1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (intermedio D1, 40 mg, 0,13 mmol) y 4-(hidroximetil)-2,2,5-trimetil-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,5 mL). La mezcla resultante se calentó en el microondas a 100°C durante 1 hora. Se añadió agua (0,1 mL) y el disolvente se
- 40 evaporó a presión reducida. La solución de DMF resultante se diluyó con DMSO y luego se purificó usando cromatografía instantánea en fase inversa (Biotage 10 g SNAP Ultra C18, 10-100 % de metanol en agua, 0,1 % de

modificador de ácido fórmico) dando el compuesto del título (70 mg, 85 %, 0,1129 mmol) como un sólido. LCMS (Método T2) Rt 1,56 min; m/z 427.1633 [M-Boc+H]⁺.

Paso 2: 4-[[3-(2-amino-3-hidroxi-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-2-cloropiridin-3-carbonitrilo

A una solución de 4-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-2,2,5-trimetil-oxazolidin-3-carboxilato (70 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) se añadió gota a gota TFA (0,1 mL, 1,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota amoníaco (7 M en MeOH) hasta pH básico. Se añadieron agua y DCM, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con más DCM (añadiendo unas gotas de MeOH para ayudar a la extracción del aminoalcohol). El disolvente se evaporó y el crudo se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (Método T2) Rt 1,01 min; m/z 387,1330 [M+H]⁺.

Paso 3: 2-cloro-4-[[1-metil-3-[(5-metil-2-oxo-oxazolidin-4-il)metil]-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo

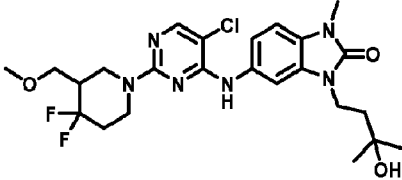
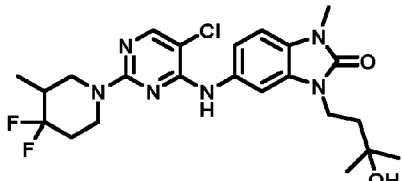
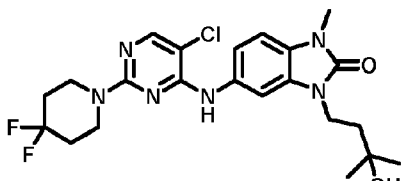
A una solución de 4-[[3-(2-amino-3-hidroxi-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-2-cloro-piridin-3-carbonitrilo (50 mg, 0,13 mmol) en THF (2 mL) se añadió trifosgeno (107 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un tubo sellado durante 18 h. La reacción se detuvo mediante la adición lenta gota a gota de NaOH 2 M, luego se añadió EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 µ, 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 60:40 a 0:100 agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min) dio el compuesto del título (7 mg, 13%, 0,017 mmol) como un sólido, mezcla 3:1 de diastereómeros mediante ¹H RMN. LCMS (Método T4) Rt 2,36 min; m/z 413,1115, esperado 413,1123 para C₁₉H₁₈ClN₆O₃ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆, diastereómero mayor) δ 8.53 (0.5H, br, NH parcialmente intercambiado), 8.02 (1H, d, J 6.0 Hz), 7.39 (1H, d, J 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J 8.5, 2.1 Hz), 6.82 (1H, d, J 6.0 Hz), 6.79 (0.4H, br, NH parcialmente intercambiado), 4.60 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J 14.7, 5.8 Hz), 4.08 (1H, dd, J 14.7, 4.4 Hz), 3.94 (1H, m), 3.43 (3H, s), 1.38 (3H, d, J 6.5 Hz).

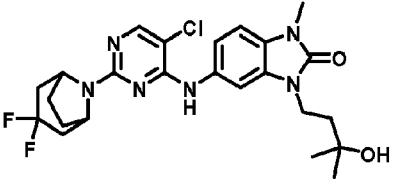
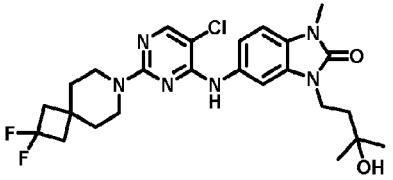
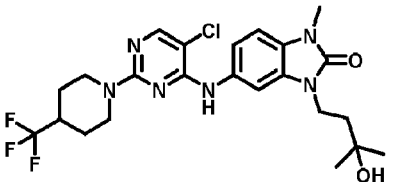
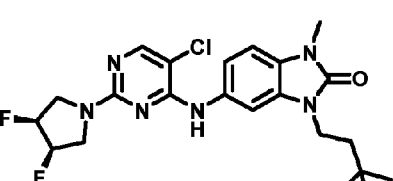
Ejemplo 35a: 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzod[*d*]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1)

Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio D2a, 15,4 mg, 0,039 mmol) y (4,4-difluoro-3-piperidil)metanol (preparado mediante hidrogenación de (1-bencil-4,4-difluoro-3-piperidil)metanol comercial usando hidróxido de paladio en etanol, 17,6 mg, 0,117 mmol) en NMP (1,5 mL) se agitó bajo irradiación con microondas a 140°C durante 1 h. La purificación por HPLC dio 5-[[5-cloro-2-[4,4-difluoro-3-(hidroximetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (13 mg) como una cera amarilla. ¹H RMN (600 MHz, metanol-d₄) δ 8.22 (s, ~1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.2, 9.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.30 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.70 mins, m/z 511.2097.2108 [M+H]⁺ esperado 511.2030 para C₂₃H₃₀ClF₂N₆O₃.

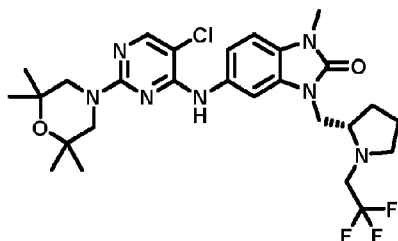
Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 35a. El Ejemplo 35b usó 4,4-difluoro-3-(metoximetil)piperidina; preparado mediante metilación de (1-bencil-4,4-difluoro-3-piperidil)metanol comercial usando hidruro de sodio y dimetilsulfato en DMF, seguido de hidrogenación con hidróxido de paladio en etanol. Para los Ejemplos 35e y 35t, se requirieron 8 h de calentamiento. Por ejemplo 35 m y 35n requirieron calentamiento durante 4 h.

Tabla 14 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 35a

Ejemplo	Datos	Intermedios
Ejemplo 35b: 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:2) 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.22 (s, 2H, fórmico), 7.96 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.33 (m, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.94 mins, m/z 525.2243 [M+H]⁺ esperado 525.2187 para C₂₄H₃₂ClF₂N₆O₃	4,4-difluoro-3-(metoximetil)piperidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35c: 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:0.5) 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.28 (s, 0.5H, fórmico), 7.94 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.28 (ddd, J = 14.1, 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 13.5, 10.2, 1.3 Hz, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (Método T4) Rt = 3.01 mins, m/z 495.2131 [M+H]⁺ esperado 495.2081 para C₂₃H₃₀ClF₂N₆O₂	4,4-difluoro-3-metil-piperidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35d: 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (600 MHz, metanol-d₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.89 mins, m/z 503.1729 [M+Na]⁺ esperado 503.1744 para C₂₂H₂₇ClF₂N₆NaO₂	4,4-difluoropiperidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 35e: 5-((5-cloro-2-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (600 MHz, DMF-d_7) δ 8.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.33 - 2.12 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.91 mins, m/z 507.2151 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 507.2081 para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$	Clorhidrato de 3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1] octano y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35f: 5-((5-cloro-2-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.39 (t, J = 12.7 Hz, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.30 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 3.09 mins, m/z 521.2226 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 521.2238 para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$	2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonano y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35g: 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1.5) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.21 (s, 1.5H, fórmico), 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (dt, J = 13.5, 2.8 Hz, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.85 (td, J = 13.1, 2.6 Hz, 2H), 2.42 (ddp, J = 12.1, 8.4, 3.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.46 (qd, J = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.95 mins, m/z 535.1787 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ esperado 535.1807 para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{NaO}_2$	4-(trifluorometil)piperidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35h: 5-((5-cloro-2-((3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.89 (ddd, J = 20.2, 11.9, 5.4 Hz, 2H), 3.68 (ddt, J = 19.4, 11.9, 3.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.04 - 1.64 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.60 mins, m/z 467.1787 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 467.1768 para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$	Clorhidrato de (3R,4S)-3,4-difluoropirrolidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

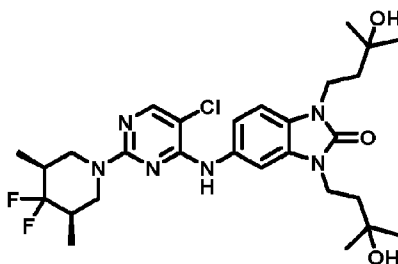
Ejemplo 35i: (S)-5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 2.54 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.25 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). LCMS (Método X2) Rt 1.65min; m/z 582.2588 esperado 582.2571 para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_2\text{F}_3\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2,2,6,6-tetrametilmorfolina y el Intermedio D2c: (S)-5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

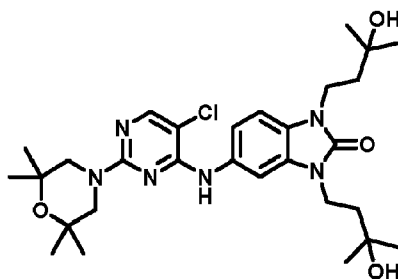
Ejemplo 35j: 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 2 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 4.62 (br d, J = 13 Hz, 2H), 4.08 (m, 4H), 2.76 (app t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.05 - 1.9 (m, 2H, parcialmente oscurecido por el próximo pico), 1.95 - 1.88 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6H). OHs puede estar bajo un amplio pico entre 2.7 y 1.7ppm. LCMS (Método X2) Rt 1.60 min; m/z 581.2833 esperado 581.2818 para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_3\text{F}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

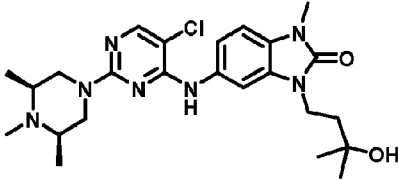
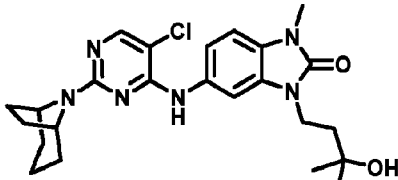
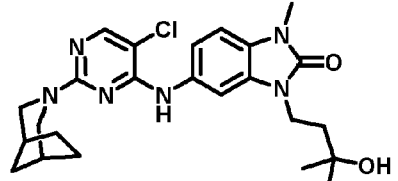
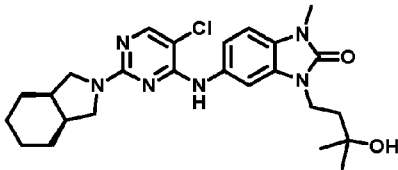
(3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-piperidina y el Intermedio D2d: 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

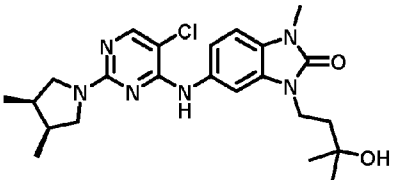
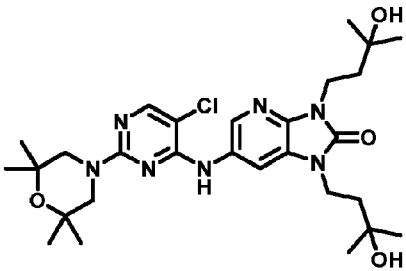
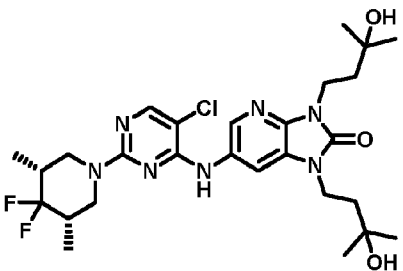
Ejemplo 35k: 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

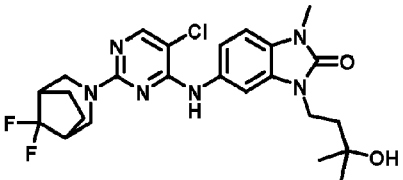
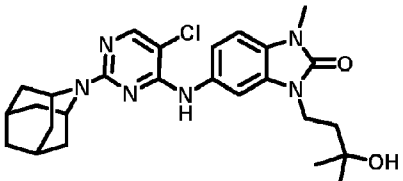
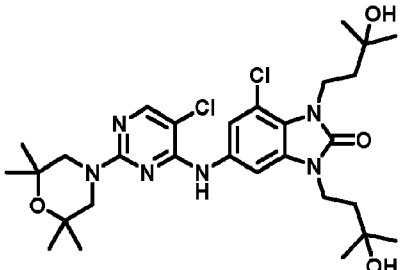


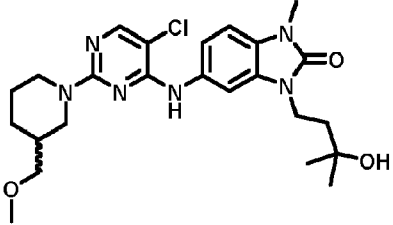
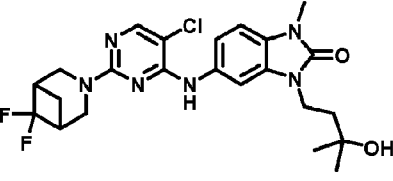
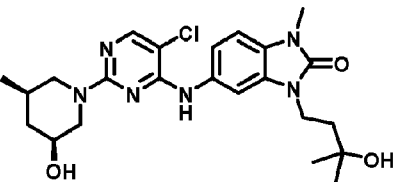
^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H) superpuesto con 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.66 (s, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 12H). OHs puede estar bajo un amplio pico entre 2.5 y 2ppm. LCMS (Método X2) Rt 1.48min; m/z 575.3108 esperado 575.3113 para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

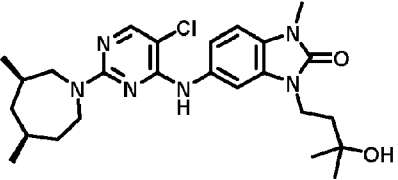
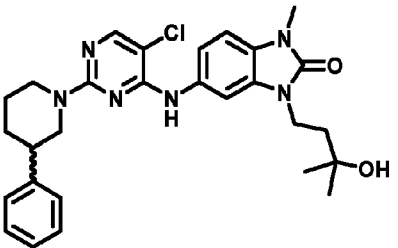
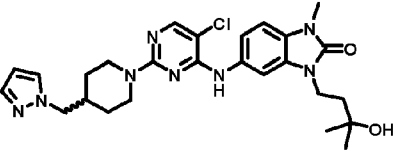
2,2,6,6-tetrametilmorfolina y el Intermedio D2d: 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Ejemplo 35l: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (dq, J = 13.5, 1.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 13.4, 11.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.22 min; m/z 488.2518 esperado 488.2535 para C₂₄H₃₅N₇O₂Cl [M+H]⁺.	(2R,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35m: 5-((2-((1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1 :2) 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.19 (s, 2H, fórmico), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 6H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.28 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.49 min; m/z 471.2283 esperado 471.2270 para C₂₄H₃₂N₆O₂Cl [M+H]⁺.	Clorhidrato de 8-azabicyclo[3.2.1] octano y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35n: 5-((2-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1 :1.5) 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1.5H, fórmico), 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.65 min; m/z 471.2296 esperado 471.2270 para C₂₄H₃₂N₆O₂Cl [M+H]⁺.	Clorhidrato de 3-azabicyclo[3.2.1] octano y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35o: 5-((5-cloro-2-((3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:3) 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 3H, fórmico), 7.89 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.33 (m, 6H), 1.28 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.64 min; m/z 485.2427 esperado 485.2426 para C₂₅H₃₄N₆O₂Cl [M+H]⁺.	Clorhidrato de (3aR,7aS)-octahidro-1H-isoindol y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

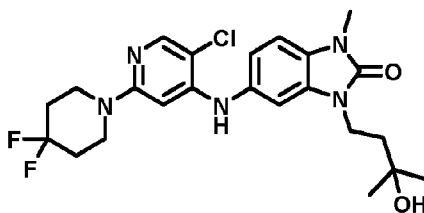
Ejemplo 35p: 5-((5-cloro-2-((3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.57 - 2.27 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.50 min; m/z 459.2300 esperado 459.2270 para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Clorhidrato de (3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butyl)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35q: 6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona 	^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 12H). OHs no se observan. LCMS (Método X4) Rt 3.19 min; m/z 576.3071 esperado 576.3065 para $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{ClN}_7\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (Intermedio D3I) y 2,2,6,6-tetrametilmorfolina
Ejemplo 35r: 6-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona 	^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.57 (br d, J = 13 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 2.74 (br t, J = 13 Hz, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LCMS (Método X4) Rt 3.44min; m/z 582.2802 esperado 582.2771 para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (Intermedio D3I) y (3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidina

Ejemplo 35s: 5-((5-cloro-2-(8,8-difluoro-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:0.5) 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.19 (s, 0.5H, fórmico), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.23 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.99 min; m/z 507.2073 esperado 507.2081 para C₂₄H₃₀F₂N₆O₂Cl [M+H]⁺.	Clorhidrato de 8,8-difluoro-3-azabicyclo[3.2.1] octano y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35t: 5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-azaadamantan-2-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:3) 	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.15 (s, 3H, fórmico), 7.91 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 4.13 - 3.91 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 10H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.69 min; m/z 497.2435 esperado 497.2426 para C₂₆H₃₄N₆O₂Cl [M+H]⁺.	2-azaadamantano (de hidrogenación de níquel Raney de 2-Hidroxi-2-azaadamantano) comercial y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35u: 4-cloro-6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 12H). OHs no se observan. LCMS (Método X4) Rt 3.65min m/z 609.2708 esperado 609.2723 para C₂₉H₄₃Cl₂N₆O₄ [M+H]⁺	4-cloro-6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (Intermedio D3k) y 2,2,6,6-tetrametilmorfolina

Ejemplo 35v: 5-((5-cloro-2-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 13.1, 10.0 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 8.9, 7.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.29 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.54 mins, m/z 489.2374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 489.2375 para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_3$	3-(metoximetil)piperidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35w: 5-((5-cloro-2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:0.5) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.13 (s, 0.5H, fórmico), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 17.0, 9.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.74 mins, m/z 493.1936 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 493.1925 para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$	6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.1] heptane y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35x: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1.5) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.14 (s, 1.5H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (ddt, J = 12.4, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (ddt, J = 13.0, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.54 (tt, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 12.4, 10.6 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.0, 11.4 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.07 (q, J = 11.4 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (Método T4) Rt = 2.48 min, m/z 475.2235 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 475.2224 para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$	(3S,5R)-5-metilpiperidin-3-ol y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 35y: 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-3,5-dimetilazepan-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (v. br, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.91 (ddd, J = 13.7, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.03 - 2.88 (m, 1H), 2.00 - 1.75 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.15 - 0.68 (m, 1H), 0.92 (v br m, 6H). LCMS (Método T4) Rt = 2.77 mins, m/z 487.2663 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 487.2583 para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_2$	(3R,5S)-3,5-dimetilazepane y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35za: 5-((5-cloro-2-(3-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:0.5) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.20 (s, 0.5H, fórmico), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 3.88 - 3.63 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.90 (td, J = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.0, 11.4 Hz, 1H), 2.61 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.22 (s, 6H). LCMS (Método T4) Rt 2.90 min; m/z 521.2416 esperado 521.2426 para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	3-fenilpiperidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona
Ejemplo 35zb: 5-((2-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1 : 1.5) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.14 (s, 1.5H, fórmico), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 4.04 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H). LCMS (Método T4) Rt 2.54 min; m/z 525.2474 esperado 525.2488 para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.	Clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-ilmetil)piperidina y el Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 36a: 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

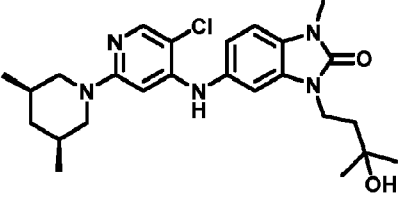
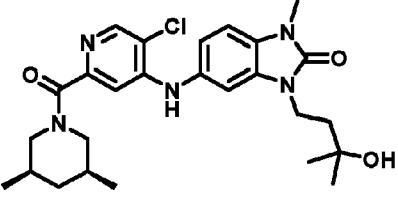
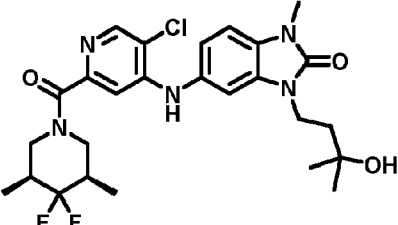


Una mezcla de 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio A1, 15 mg, 0,06 mmol), 5-cloro-2-(4, 4-difluoro-1-piperidil)-4-yodo-piridina (Intermedio E3b, 26 mg, 0,07 mmol), carbonato de cesio (157 mg, 0,48 mmol), Xantphos (21 mg, 0,04 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5,5 mg, 0,006 mmol) en tolueno:DMF (3:1 v/v, 0,80 mL, 0,08 M) se calentó a 80 °C bajo irradiación con microondas durante 1 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (columna Biotage KP-Sil de 10 g, de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el producto deseado que contenía impurezas desconocidas que se eliminaron mediante purificación por HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 µ, 250 x 21,2 mm), la elución en gradiente de 15 minutos de 40:60 a 25:75 de agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %) a un caudal de 20 mL/min) para dar el compuesto del título (4 mg, 14 %, 0,0083 mmol) como sólido. LCMS (Método T4): Rt 2,35 min, m/z 480,1959, esperado 480,1972 para C₂₃H₂₉ClF₂N₅O₃ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄): δ 7.87 (1H, s), 7.20 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz), 6.20 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.50-3.46 (4H, m), 3.45 (3H, s), 1.99-1.89 (4H, m), 1.86 (2H, m), 1.28 (6H, s).

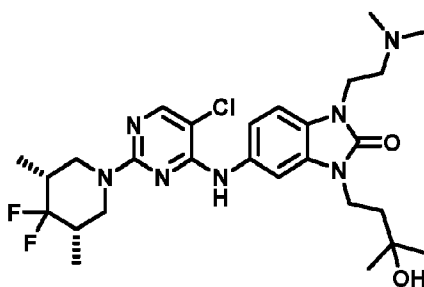
Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 36a, usando los intermedios mostrados. Los ejemplos 36e y 36f se calentaron a 140°C.

Tabla 15 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 36a.

Ejemplo	Datos	Intermedios
Ejemplo 36b: 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona	LCMS (Método T4): Rt 2.32 min, m/z 474.2246, esperado 474.2266 para C₂₄H₃₃ClN₅O₃ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄): δ 7.86 (1H, s), 7.21 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.16 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.3, 1.6 Hz), 6.13 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.46 (3H, s), 2.33 (2H, dd, J 12.6, 10.7 Hz), 1.86 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.16 (6H, d, J 6.3 Hz).	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio A1) y (2S,6R)-4-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina (Intermedio E3c)
Ejemplo 36c: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida	LCMS (Método T4): Rt 2.14 min, m/z 515.2515, esperado 515.2532 para C₂₆H₃₆ClN₆O₃ [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄): δ 7.84 (1H, s), 7.20 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.17 (1H, d, J 1.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J 8.1, 1.7 Hz), 6.14 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.98 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.89-2.78 (3H, m), 1.86 (2H, m), 1.73-1.60 (4H, m), 1.28 (6H, s).	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio A1) y 1-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-N,N-dimetil-piperidin-4-carboxamida (Intermedio E3d)

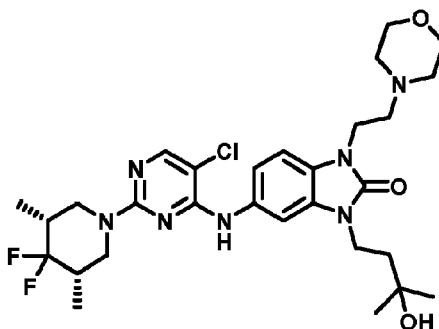
Ejemplo 36d: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	LCMS (Método T4): Rt 2.52 min, m/z 472.2482, esperado 472.2474 para $C_{25}H_{35}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-d_4): δ 8.27 (1H, br), 7.84 (1H, s), 7.22 (1H, d, J 8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J 1.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J 8.3, 1.8 Hz), 6.12 (1H, s), 4.03 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.46 (3H, s), 2.30 (2H, dd, J 12.6, 11.8 Hz), 1.86 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.28 (6H, s), 0.87 (6H, d, J 6.6 Hz), 0.76 (1H, m).	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio A1) y 5-cloro-2-[(3S,5R)-3,5-dimetil-1-piperidil]-4-yodo-piridina (Intermedio E3a)
Ejemplo 36e: 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:1) 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS (Método T4): Rt 2.89 min, m/z 500.2407, esperado 500.2423 para $C_{26}H_{35}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$.	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio A1) y (4,5-dicloro-2-piridil)-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidil]metano (preparado a partir de ácido 4,5-dicloropicolínico y (3S,5R)-3,5-dimetilpiperidina)
Ejemplo 36f: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	^1H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.02 - 2.84 (m, 1H), 2.65 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.23 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (Método T4) Rt 2.96 min; m/z 536.2232 esperado 536.2235 para $C_{26}H_{33}F_2N_5O_3Cl$ $[M+H]^+$.	5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio A1) y (4,5-dicloro-2-piridil)-[(3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-1-piperidil]metano (preparado a partir de ácido 4,5-dicloropicolínico y (3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-piperidina)

Ejemplo 37a: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona: ácido fórmico (1:2)



A una solución de 2-(5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetaldehído (Intermedio H1, 30 mg, 0,056 mmol) en THF (1,1 mL) se añadió solución de dimetilamina en THF (56 μ L, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (18 mg, 0,084 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron un par de gotas de agua a la mezcla de reacción antes de concentrar al vacío. Luego, el residuo se recogió en DMSO (1 mL) y se purificó directamente usando una columna C-18 de 12 g en fase inversa Biotage eluyendo MeOH al 10-100 % en agua (cada una conteniendo ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando el compuesto del título (19 mg) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8,26 (s, 2H, fórmico), 7,98 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,58 (dt, J = 13.1, 4.0 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 8H), 2,01 - 1,85 (m, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,04 (d, J = 6.8 Hz, 6H). OH no observado; LCMS (Método X4) R_t = 2.71 mins, m/z 566.2831 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 566.2822 para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_2^+$.

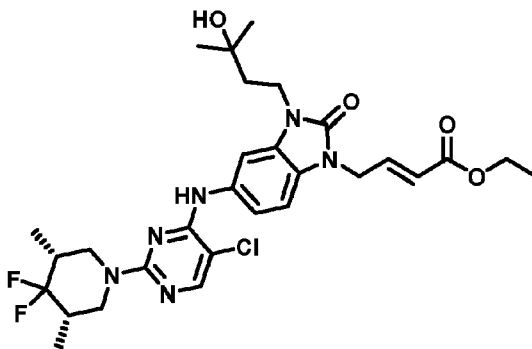
Ejemplo 37b: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-(2-morfolinoetil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona:ácido fórmico (1:2)



Preparado mediante un método análogo al usado en la preparación del Ejemplo 37a, usando morfolina.

^1H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 8,13 (s, 2H, formiato), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 4,59 - 4,54 (m, 2H), 4,17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3,01 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2,91 (br. s, 4H), 2,73 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,04 (d, J = 6.7 Hz, 6H), OH no observado; LCMS (Método X4) R_t = 2.77 mins, m/z 608.2951 $[\text{M}+\text{H}]^+$ esperado 608.2927 para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3^+$.

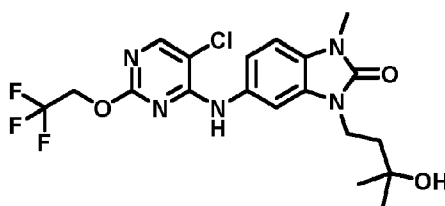
Ejemplo 38a: (E)-4-(5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enoato de etilo



Una mezcla de 2-((5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetaldehído (intermedio H1, 30 mg, 0,056 mmol) y carbetoximetilentrifenilfosforano (23 mg, 0,067 mmol) en THF (1,1 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. Se eliminó el disolvente al vacío luego el residuo se recogió en DMSO (1 mL) y se purificó directamente usando una columna C-18 de 12 g en fase inversa Biotage eluyendo MeOH al 10-100 % en agua (cada una conteniendo ácido fórmico al 0,1 %) proporcionando el compuesto del título (16 mg,) como un sólido amarillo.

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.98 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (dt, J = 15.7, 1.9 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 2H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 2H), 2.73 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H), OH no observado; LCMS (Método X4) Rt = 3.47 mins, m/z 607.2627 [M+H]⁺ esperado 607.2611 para C₂₉H₃₈ClF₂N₆O₄⁺.

Ejemplo 39a: 5-((5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

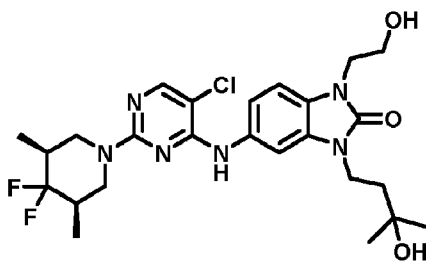


Una mezcla de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (11,5 mg, 0,029 mmol), hidruro de sodio (3,5 mg, 0,087 mmol) y 2,2,2 trifluoroetanol (100 uL) en NMP (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego bajo irradiación con microondas a 120°C durante 30 min. La purificación por HPLC dio 5-[[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil- bencimidazol-2-ona (7 mg, 52 %, 0,015 mmol) como un sólido blanco.

¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.01 - 1.70 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).

LCMS (Método T4) Rt = 2.86 mins, m/z 460.1375 [M+H]⁺ esperado 460.1358 para C₁₉H₂₂ClF₃N₅O₃.

Ejemplo 40a: 5-[[5-cloro-2-[(3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-(2-hidroxietil)-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)bencimidazol-2-ona

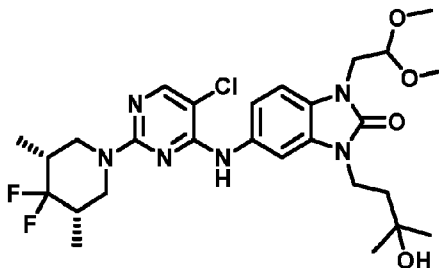


A una solución de 2-[[5-[[5-cloro-2-[(3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-bencimidazol-1-il]acetaldehído (Intermedio H1, 20 mg, 0,034 mmol) en MeOH (1 mL) a ta se añadió borohidruro de sodio (3 mg, 0,07 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 2 M, luego se añadió EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa (columna ACE 5 C18-PFP (5 µ, 250 x 21,2 mm), elución en gradiente de 15 minutos de 60:40 a 0:100 agua:metanol (ambos modificados con ácido fórmico al 0,1%) a un caudal de 20 mL/min) dio 5-[[5-cloro-2-[(3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-(2-hidroxietil)-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)bencimidazol-2-ona (7 mg) como un sólido blanco.

LCMS (Método X4): Rt 3.17 min, m/z 539.2350, esperado 539.2349 para C₂₅H₃₄ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄): δ 7.94 (1H, s), 7.38 (1H, d, J 1.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J 8.5, 1.6 Hz), 7.21 (1H, d, J 8.5 Hz), 4.54 (2H, br d, J 13.3 Hz), 4.08-3.99 (4H, m), 3.85 (2H, t, J 5.5 Hz), 2.70 (2H, t, J 12.6 Hz), 2.02-1.84 (4H, m), 1.29 (6H, s), 1.01 (6H, d, J 6.6 Hz).

Ejemplo 41a: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



5 Paso 1: N1-(2,2-dimetoxietil)-4-nitrobenceno-1,2-diamina

Una mezcla de 2-fluoro-5-nitroanilina (2,1 g, 13,5 mmol), aminoacetaldehído dimetil acetal (2,18 mL, 20,2 mmol) y DIPEA (4,7 mL, 26,9 mmol) en NMP (13,5 mL) se calentó a 180°C durante la noche. LCMS (Método T2) Rt = 1,10 minutos, m/z 242,11 [MH]. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron minuciosamente con agua para eliminar la NMP, luego con salmuera y luego se secaron sobre MgSO₄. No se realizó ninguna purificación adicional.

Paso 2: 1-(2,2-dimetoxietil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

A una solución de N1-(2,2-dimetoxietil)-4-nitrobenceno-1,2-diamina (paso 1, 3,25 g) en acetonitrilo (110 mL) se le añadió carbonato de disuccinimidilo (10,3 g, 40,4 mmol) seguido de trietilamina (7,5 mL, 54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo y luego se concentró al vacío para eliminar el MeCN antes de la extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄. El residuo crudo se purificó mediante Biotage KP-Sil 340 g eluyendo EtOAc al 20-100 % en ciclohexano proporcionando el compuesto del título (0,77 g, 21 %, 2,888 mmol) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 6H).

20 Paso 3: 1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Una mezcla de (3-hidroxi-3-metil-butil) 4-metilbencenosulfonato (Intermedio C1a, 1,12 g, 4,3 mmol), carbonato de cesio (1,88 g, 5,8 mmol), 3-(2,2-dimetoxietil)-6-nitro-1H-bencimidazol-2-ona (etapa 2, 0,77 g, 2,88 mmol) y acetonitrilo (14,4 mL) se sometieron a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para eliminar MeCN. Luego se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Después, el residuo se purificó mediante Biotage KP-Sil 25 g eluyendo EtOAc al 40-80 % en ciclohexano, proporcionando 1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-5-nitro-bencimidazol-2-ona (1 g) en forma de un aceite pegajoso de color amarillo que cristalizó al vacío. ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.07 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 4.01 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 1.95 - 1.89 (m, 2H), 1.31 (s, 6H); LCMS (Método T2) Rt = 1.34 mins, m/z 354.17 [M+H]⁺.

30 Etapa 4: 5-amino-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Se añadió Pd/C (10% en peso) (50 mg, 0,047 mmol) a una solución de 1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-5-nitro-bencimidazol-2-ona (etapa 3, 0,62 g, 1,77 mmol) en acetato de etilo (8,8 mL) y luego se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se reintrodujo en una atmósfera de nitrógeno y luego se filtró a través de una capa de Celite™ y se lavó con acetato de etilo y luego se concentró al vacío proporcionando 5-amino-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)bencimidazol-2-ona (598 mg) como un aceite marrón pálido con trazas de disolvente residual presente. LCMS (Método T2) Rt = 0,74 min, m/z 324,22 [MH].

Paso 5: 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Una mezcla de 5-amino-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)bencimidazol-2-ona (paso 4, 284 mg, 0,88 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0,24 g, 1,32 mmol) y DIPEA (0,38 mL, 2,2 mmol) en NMP (4,4 mL) se calentó en el microondas durante 1 h a 140 °C. Se añadió clorhidrato de (3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-piperidina (0,36 g, 1,93 mmol) a la mezcla que luego se calentó adicionalmente en el microondas durante 2 h a 140°C. La mezcla resultante se purificó en 2 lotes, usando cromatografía en fase inversa (columna C18 de 30 g eluyendo de MeOH al 10-100 % en agua (que contiene ácido fórmico al 0,1 %)), proporcionando el compuesto del título (375 mg) como un sólido amarillo.

¹H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 7.98 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.63 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.61 -4.55 (m, 2H), 4.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 5.3 Hz, 2H),

3.41 (s, 6H), 2.73 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), OH no observado; LCMS (Método X4) **Rt** = 3.47 mins, m/z 583.2621 $[M+H]^+$ esperado 583.2611 para $C_{27}H_{38}ClF_2N_6O_4^+$.

Los siguientes ejemplos tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 35a, usando el intermedio D2a (5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-bencimidazol-2-ona) y la amina apropiada como base libre o sal, obtenida de proveedores comerciales o preparada mediante métodos conocidos.

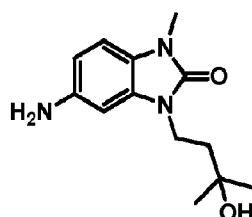
Tabla 15b - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 35a

Ejemplo	Estructura	Datos
Ejemplo 42a: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo		LCMS (Método T4) Rt 2.53 min. m/z 470.2069 para $C_{23}H_{29}ClN_7O_2$ $[M+H]^+$ esperado 470.2066
Ejemplo 42b: 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-3-carbonitrilo		LCMS (Método T4) Rt 2.56 min. m/z 492.1867 para $C_{23}H_{28}ClN_7O_2Na$ $[M+Na]^+$ esperado 492.1885
Ejemplo 42c: 5-((5-cloro-2-(4-(morfolinometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método T4) Rt 1.96 min. m/z 544.2852 para $C_{27}H_{39}ClN_7O_3$ $[M+H]^+$ esperado 544.2803
Ejemplo 42d: 5-((5-cloro-2-(3-(morfolinometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método T4) Rt 2.11 min. m/z 544.2818 para $C_{27}H_{39}ClN_7O_3$ $[M+H]^+$ esperado 544.2803
Ejemplo 42e: 5-((5-cloro-2-(2-metil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método X4) Rt 2.49 min. m/z 497.218 para $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $[M+H]^+$ esperado 497.218

Ejemplo 42f: 5-((5-cloro-2-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método X4) Rt 2.49 min. m/z 497.2183 para $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ [M+H] ⁺ 497.218 esperado
Ejemplo 42g: 5-((5-cloro-2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método X4) Rt 2.11 min. m/z 475.2224 para $C_{23}H_{32}ClN_6O_3$ [M+H] ⁺ 475.2224 esperado
Ejemplo 42h: 5-((5-cloro-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método X4) Rt 1.88 min. m/z 530.265 para $C_{26}H_{37}ClN_7O_3$ [M+H] ⁺ 530.2646 esperado
Ejemplo 42i: 5-((2-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método X4) Rt 2.48 min. m/z 511.2339 para $C_{25}H_{32}ClN_8O_2$ [M+H] ⁺ 511.2337 esperado
Ejemplo 42j: 5-((5-cloro-2-(2-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona		LCMS (Método X4) Rt 2.25 min. m/z 477.2011 para $C_{22}H_{30}ClN_6O_4$ [M+H] ⁺ 477.2017 esperado

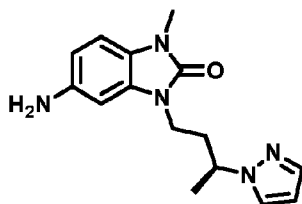
Intermedios utilizados en la preparación de ejemplos.

Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona



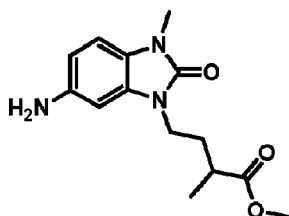
Se añadió paladio sobre carbón activado (10 % Pd, 28 mg, 0,27 mmol) a una mezcla agitada de formiato de amonio (4,0 g, 63,4 mmol) y 3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-5-nitrobenzimidazol-2-ona (intermedio B1a, 2,53 g, 9,1 mmol) en etanol (20 mL) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 45 minutos, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró (en atmósfera de argón) a través de un lecho de Celite™, lavando con más etanol (60 mL). La solución resultante se evaporó a presión reducida. Se añadió Et₂O:EtOAc (1:1) y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración. El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (2,15 g) en forma de una espuma amarilla. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄): δ 6.90 (1H, d, J, 8.1 Hz), 6.63 (1H, d, J 1.9 Hz), 6.58 (1H, dd, J 8.1, 1.9 Hz), 3.95 (2H, m), 3.36 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.29 (6H, s). LCMS (Método T2) Rt 0.18 min; m/z 250.1543 [M+H]⁺.

Intermedio A2: 5-Amino-1-metil-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]benzimidazol-2-ona



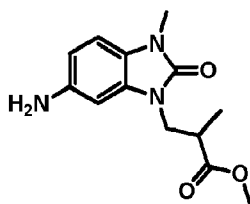
Se añadió gota a gota 1-metil-5-nitro-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]benzimidazol-2-ona (Intermedio B2, 15 mg, 0,048 mmol) en etanol (0,5 mL) a un vial sellado secado en horno cargado con Pd/C (10% en peso) (2 mg) y formiato de amonio (30 mg, 0,48 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 60 minutos, luego se dejó enfriar y se pasó a través de una almohadilla de Celite™ y una columna PL-HCO₃ (200 mg), se lavó con más etanol (12 mL) y después se evaporó a presión reducida. La mezcla se redisolvió en DCM y se lavó con bicarbonato de sodio sat. acuoso para asegurar que se elimine todo el ácido fórmico. Después de la evaporación, el material se usó sin purificación adicional. LCMS (Método T2) Rt 0,58 min; m/z 286,17 [MH].

Intermedio A3a: 4-(6-amino-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il)-2-metil-butanoato de metilo



Una mezcla de 2-metil-4-(3-metil-6-nitro-2-oxo-benzimidazol-1-il)butanoato de metilo (Intermedio B3a, 309 mg, 1,0 mmol), formiato de amonio (379 mg, 6,0 mmol) y 10% en peso de Pd/C (29 mg, 0,03 mmol) en metanol (10 mL) bajo argón se calentó a 100 °C bajo irradiación con microondas durante 90 min. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de Celite™, y el precipitado se lavó con metanol (120 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (275 mg) en forma de un sólido marrón que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄): δ 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

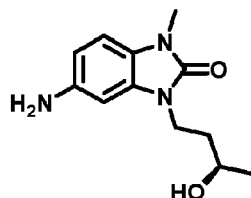
Intermedio A3b: 3-(6-amino-3-metil-2-oxo-benzimidazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo



Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio A3a, con calentamiento adicional a 120 °C durante 45 min, usando 2-metil-3-(3-metil-6-nitro-2-oxo-benzimidazol-1-il)propanoato de metilo (Intermedio B3b). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄): δ 6,89 (d, j = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, j = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, j = 8,2,

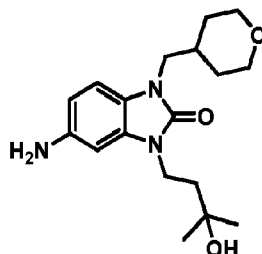
2,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, $j = 14,4, 7,9$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $j = 14,4, 6,8$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 1,18 (d, $j = 7,1$ Hz, 3H).

Intermedio A3c: 5-Amino-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona



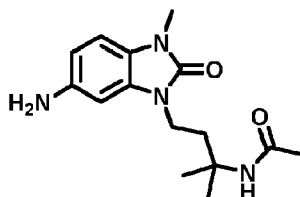
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio A3a, utilizando el Intermedio B1b 3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona y etanol como disolvente. LCMS (Método X2) Rt 0,47 min; m/z 258,12 $[M+Na]^+$.

Intermedio A4a: 5-Amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)bencimidazol-2-ona



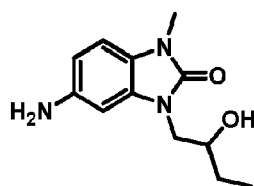
Se añadió 3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-5-nitro-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)bencimidazol-2-ona (Intermedio B7, 50 mg, 0,14 mmol) en etanol (3 mL) gota a gota a un vial sellado secado en horno cargado con Pd/C (10% en peso) (3,7 mg, 0,0035 mmol) y formiato de amonio (40 mg, 0,63 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla resultante se evacuó y se rellenó con argón tres veces, luego se calentó a 60 °C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ lavando con más etanol en un matraz que contiene resina de carbonato MP (100 mg). Después de 10 minutos de reposo, se decantó el líquido para eliminar la resina y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg) en forma de un aceite transparente que se volvió marrón lentamente al reposar. LCMS (Método X2) Rt 0,70 min; m/z 334,21.

Intermedio A4b: N-[3-(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)-1,1-dimetilpropil]acetamida N5041-91 bellenie



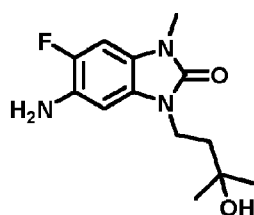
Preparado a partir de N-[1,1-dimetil-3-(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)propil]acetamida (Intermedio B11) usando un método análogo al usado para la preparación de Intermedio A4a, calentando a 70 °C durante 20 minutos. LCMS (Método X2) Rt 0,63 min; m/z 291,18.

Intermedio A5: 5-Amino-3-(2-hidroxibutil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



- 5 A una solución de 3-(2-hidroxibutil)-1-metil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Intermedio B5, 100 mg, 0,38 mmol) en etanol (10 mL) se añadió Pd/C (2 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h, después se filtró a través de Celite™ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (76 mg). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Intermedio A6a: 6-amino-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-metil-bencimidazol-2-ona

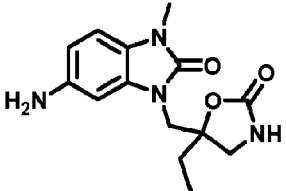
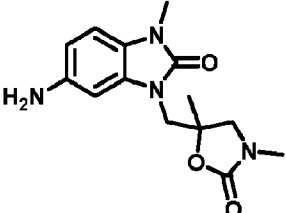
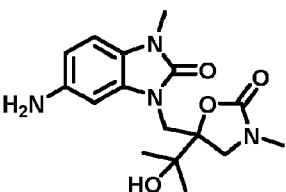
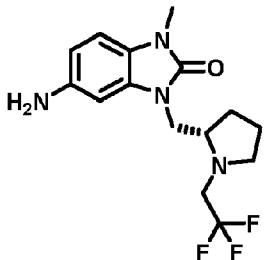


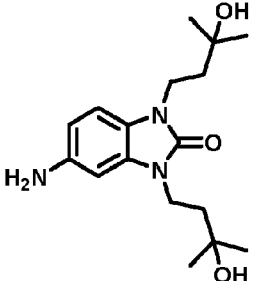
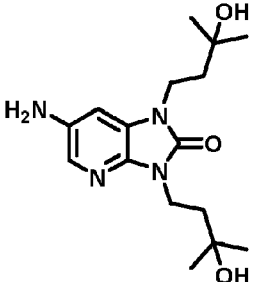
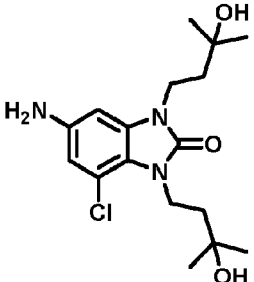
- 10 A una suspensión de 5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-metil-6-nitro-bencimidazol-2-ona (intermedio B10, 115 mg, 0,39 mmol) en etanol (2 mL) desgasificado y colocado bajo nitrógeno se añadió Pd/C (10% en peso) (14 mg, 0,013 mmol). El nitrógeno se reemplazó con hidrógeno y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H₂ durante 5 horas. La atmósfera de hidrógeno se reemplazó con nitrógeno y la suspensión se filtró a través de Celite™ lavado con EtOAc y MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (85 mg) en forma de una espuma. LCMS (Método T2) Rt 0,89 min, m/z 268 [M+H]⁺
- 15

Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del intermedio A6a, usando los intermedios nitro mostrados en la Tabla 16. Para el intermedio A6i se utilizó un tiempo de reacción corto de 35 minutos para evitar la reducción del grupo cloro.

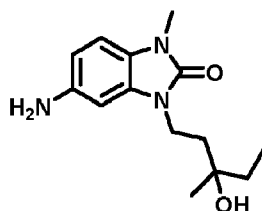
Tabla 16 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio A6a

Producto	Datos	Intermedios
Intermedio A6b: 5-[(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]-5-etil-3-metil-oxazolidin-2-ona	LCMS (Método T2) Rt 0.22 min, m/z 305.16 [M+H] ⁺	Intermedio B9b: 5-etil-3-metil-5-[(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]oxazolid in-2-ona

Intermedio A6c: 5-[(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]-5-etil-oxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2) Rt 0.16 min, m/z 291.14 [M+H]⁺	Intermedio B9a: 5-etil-5-[(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]oxazolid in-2-ona
Intermedio A6d: 5-[(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]-3,5-dimetil-oxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2) Rt 0.16 min, m/z 291.15 [M+H]⁺	Intermedio B9c: 3,5-dimetil-5-[(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]oxazolid in-2-ona
Intermedio A6e: 5-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2) Rt 0.19 min, m/z 335.17 [M+H]⁺	Intermedio B9d: 5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-5-((3-metil-6-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)oxazolid in-2-ona
Intermedio A6f: (S)-5-amino-1-metil-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método X2) Rt 0.81min; m/z 329.1590 esperado 329.1589 para C₁₅H₂₀N₄OF₃ [M+H]⁺	Intermedio B12: (S)-1-metil-5-nitro-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

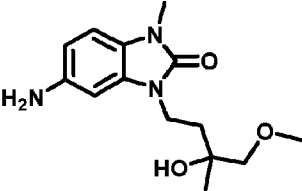
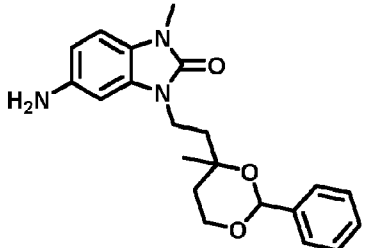
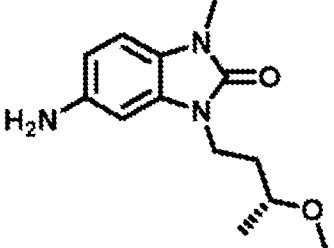
Intermedio A6g: 5-amino-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método X2) Rt 0.76min; m/z 344.1939 esperado 344.1950 para $C_{17}H_{27}N_3O_3Na$ $[M+Na]^+$.	Intermedio B13A: 1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
Intermedio A6h: 6-amino-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona 	LCMS (Método X2) Rt 0.83min; m/z 345.1910 esperado 345.1903 para $C_{16}H_{26}N_4O_3Na$ $[M+Na]^+$.	Intermedio B13b: 1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-nitro-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona N5127-38
Intermedio A6i: 6-amino-4-cloro-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método X2) Rt 1.03min; m/z 378.1557 esperado 378.1560 para $C_{17}H_{26}ClN_3O_3Na$ $[M+Na]^+$.	Intermedio B13c: 4-cloro-1,3-bis(3-hidroxi-3-metil-butil)-6-nitro-bencimidazol-2-ona N5127-27

Intermedio A7a: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-pentil)-1-metil-bencimidazol-2-ona

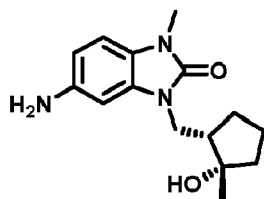


5 Se añadió paladio sobre carbón activado (10 % en peso de Pd, 39 mg, 0,04 mmol) a una mezcla agitada de formiato de amonio (534 mg, 8,47 mmol) y 3-(3-hidroxi-3-metilpentil)-1-metil-5-nitrobencimidazol-2-ona (intermedio B1d, 355 mg, 1,21 mmol) en etanol (20 mL) en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 45 minutos, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró (en atmósfera de argón) a través de un lecho de Celite™, lavando con más etanol (60 mL). La solución resultante se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo. Se añadió Et₂O:EtOAc (1:1), el precipitado resultante se eliminó mediante filtración y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (314 mg) en forma de una espuma. LCMS (Método T2): Rt 0,51 min, m/z 264,17 [M+H]⁺. Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del intermedio A7a, usando los intermedios nitro mostrados en la Tabla 17.

10 **Tabla 17** - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio A7a

Producto	Datos	Intermedios
Intermedio A7b: 5-amino-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona	LCMS (Método T2) Rt 0.31 min, m/z 280.17 [M+H] ⁺	Intermedio B1e: 3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil)-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona
		
Intermedio A7c: 5-amino-1-metil-3-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etil]bencimidazol-2-ona	LCMS (Método T2) Rt 1.05 min, m/z 368.19 [M+H] ⁺	Intermedio B1c: 1-metil-3-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etil]-5-nitro-bencimidazol-2-ona
		
Intermedio A7d: 5-amino-3-[(3R)-3-metoxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona	LCMS (Método X2) Rt 0.59min; m/z 250.16 [M+H] ⁺ .	Intermedio B6: 3-[(3R)-3-metoxibutil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona
		

Intermedio A8a: 5-amino-3-[[[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metil]-1-metil-bencimidazol-2-ona



Paso 1: 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopent-2-en-1-ona

A una solución de 2-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ona (0,5 g, 4,5 mmol) en DCM (45 mL) enfriada a 0 °C se le añadió TBSCl (0,94 g, 6,2 mmol) seguido de imidazol (0,67 g, 9,8 mmol). La solución inmediatamente se volvió turbia y se dejó agitar calentando a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por TLC indicó una conversión completa. La mezcla se lavó con 10% de ácido cítrico acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante Biotage KP-Sil 25 g eluyendo EtOAc al 5-30 % en ciclohexano. Se obtuvo 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopent-2-en-1-ona (1 g) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 - 7,50 (m, 1H), 4,36 - 4,34 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 2,44 - 2,41 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Paso 2: 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopentanona

Se colocó al vacío un recipiente que contenía Pd/C (10% en peso (0,24 g, 0,22 mmol) y una barra agitadora y se calentó suavemente. Luego se rellenó el recipiente con argón. Se añadió una solución de 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopent-2-en-1-ona (paso 1, 1 g, 4,4 mmol) en EtOAc (20 mL) y luego se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora a 25 °C. Luego se tomó una alícuota, se filtró y se concentró al vacío. El análisis de ¹H RMN de la mezcla cruda mostró una conversión completa. El resto de la mezcla se volvió a someter a una atmósfera de nitrógeno y luego se filtró a través de una capa de Celite™ y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío proporcionando 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopentanona (0,99 g) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 3,84 (dd, j = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, j = 9,9, 3,4 Hz, 1H), 2,31 - 1,89 (m, 6H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

Paso 3: (1R,2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-ciclopentanol

Se enfrió a 0°C una solución de 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclopentanona (0,5 g, 2,2 mmol) en éter dietílico (11 mL). Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,44 mL, solución 3 M en éter dietílico) y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadió más bromuro de metilmagnesio (1 mL, 3 M). Después de agitar durante 1 hora más, la mezcla se enfrió mediante adición cuidadosa y lenta de agua. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se purificó usando un Biotage KP-Sil 25 g eluyendo EtOAc al 1-10 % en ciclohexano. Se obtuvo (1R,2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-ciclopentanol (150 mg) como una mezcla de diastereómeros, ~3,5:1 a favor del diastereómero R/R. Se repurificó una pequeña muestra como anteriormente para obtener datos de caracterización.

(1S,2S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-ciclopentanol: ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 5H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

(1R,2S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-ciclopentanol: ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 3,73 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,57 (app. t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,62 (br. s, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,81 - 1,62 (m, 4H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Etapas 4: (1S,2S)-2-(hidroximetil)-1-metil-ciclopentanol

A una solución de (1S,2S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-ciclopentanol (mezcla 3,5:1 de diastereómeros, 150 mg, 0,61 mmol) en THF (6,1 mL) en atmósfera de argón y enfriada a 0°C se añadió gota a gota TBAF (1,0 M en THF, 1,84 mL, 1,84 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. ac. (10 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage KP-Sil 10 g eluyendo EtOAc al 20-80 % en ciclohexano) proporcionando (1S,2S)-2-(hidroximetil)-1-metil-ciclopentanol (52 mg) como un diastereoisómero único, como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,81 - 1,63 (m, 6H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 1,36 (s, 3H).

Paso 5: 4-metilbencenosulfonato de [(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metilo

Se utilizó una mezcla de (1S,2S)-2-(hidroximetil)-1-metil-ciclopentanol (54 mg, 0,41 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (0,12 g, 0,62 mmol), en piridina (3 mL). Se agitó a 0°C durante 2 horas. Se hizo otra adición de cloruro de p-toluenosulfonilo (80 mg) y la solución se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa al 5%. Luego se extrajo HCl con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con HCl y salmuera y se secó

sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage KP-Sil 10 g eluyendo EtOAc al 20-50 % en ciclohexano) proporcionando 4-metilbencenosulfonato de [(1S,2S)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]metilo (85 mg) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 4.24 (dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 9.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

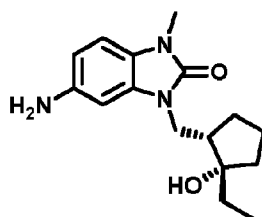
Paso 6: 3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona

Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de [(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metilo (85 mg, 0,30 mmol), 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (45 mg, 0,23 mmol), carbonato de cesio (0,19 g, 0,58 mmol) y acetonitrilo (2,3 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h en el microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo (disuelto en 1 mL de DMSO) se purificó usando una columna C18 en fase inversa eluyendo con metanol al 10-100 % en agua (cada una conteniendo ácido fórmico al 0,1 %). El primer compuesto eluyente, 3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona (18 mg) se obtuvo como un aceite color amarillo. ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.14 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 14.9, 9.1$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 14.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 3H), 1.76 - 1.54 (m, 3H), 1.13 (s, 3H).

Paso 7: 5-amino-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metil]-1-metil-bencimidazol-2-ona

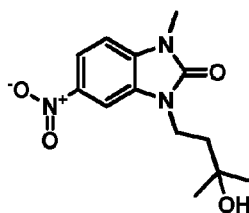
A una solución de 3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona (18 mg, 0,06 mmol) en etanol (1,5 mL) se añadió formiato de amonio (37 mg, 0,59 mmol) y Pd/C (10 % en peso) (10 mg, 0,0094 mmol). El vial se selló y se evacuó y luego se rellenó con argón tres veces. Luego se colocó el vial en un bloque drysyn precalentado a 60°C y se agitó durante 1 hora. Una vez enfriada, la mezcla se purificó usando una columna SCX de 2 g, proporcionando 5-amino-3-[(1S,2S)-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metil]-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A8a, 16 mg) como un sólido de color naranja pálido. LCMS (Método T2) Rt 0,80 min; m/z 276.1698 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio A8b: 5-amino-3-(((1S,2S)-2-etil-2-hidroxyciclopentil)metil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



Preparado mediante un método análogo al utilizado en la preparación del Intermedio A8a. LCMS (Método T2) Rt 0,93 min; m/z 290.1832 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

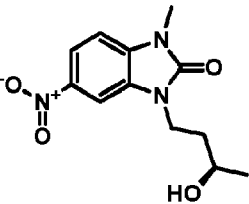
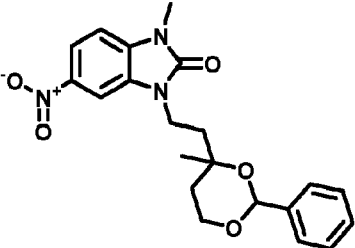
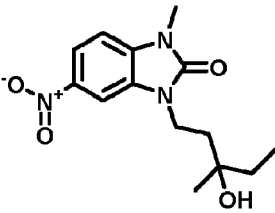
Intermedio B1a: 3-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona

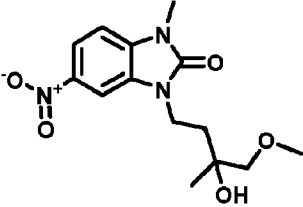
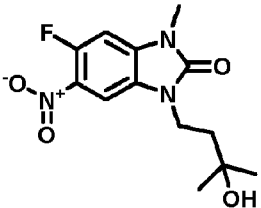


A una mezcla de 3-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-ona (2,50 g, 12,94 mmol) y carbonato de cesio (11,4 g, 35,10 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-butilo) (intermedio C1a, 5,9 g, 22,63 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y los sólidos se filtraron a través de papel de filtro. La solución resultante se sometió a partición entre DCM y agua, se neutralizó a pH 6 con ácido cítrico y se separó, extrayendo la capa acuosa con más DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (columna de 100 g, DCM:MeOH 0-5%) dio el compuesto del título (2,11 g, 58%, 7,55 mmol) en forma de un sólido color naranja. LCMS (Método T2): Rt 1.25 min, m/z 262.12 $[\text{M-agua}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d): δ 8.13 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.13 (2H, m), 3.50 (3H, s), 1.93 (2H, m), 1.34 (6H, s).

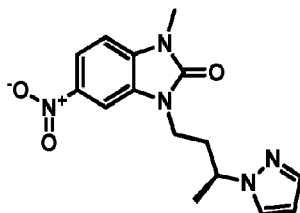
Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del intermedio B1a, usando el tosionato de alquilo mostrado en la Tabla 18. Para la preparación del intermedio B1f, se usó 5-fluoro-3-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-2-ona (Intermedio B10) en lugar de 3-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-2-ona..

Tabla 18 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio B1a

Producto	Datos	Tosilato
Intermedio B1b: 3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-5-nitro-benzimidazol-2-ona 	¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	Intermedio C2: [(3R)-3-hidroxibutil] 4-metilbencenosulfonato
Intermedio B1c: 1-metil-3-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etil]-5-nitro-benzimidazol-2-ona 	¹H RMN (Cloroformo-d, 500 MHz, 2:1 mezcla de diastereómeros): Diastereómero mayor d 8.10 (1H, dd, J 8.8, 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.43-7.32 (5H, m), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.72 (1H, s), 4.18-4.08 (4H, m), 3.35 (3H, s), 2.19-2.07 (4H, m), 1.58 (3H, s). Diastereómero menor d 8.11 (1H, dd, J 8.8, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J 2.0 Hz), 7.43-7.32 (5H, m), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.71 (1H, s), 4.27-4.20 (4H, m), 3.43 (3H, s), 2.06-2.00 (4H, m), 1.51 (3H, s).	Intermedio C6c: 4-metilbencenosulfonato de 2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etilo
Intermedio B1d: 3-(3-hidroxi-3-metil-pentil)-1-metil-5-nitro-benzimidazol-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.37 min, m/z 294.14 [M+H] ⁺ .	Intermedio C5a: (3-hidroxi-3-metil-pentil) 4-metilbencenosulfonato

Intermedio B1e: 3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil)-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.28 min, m/z 310.12 [M+H]⁺.	Intermedio C6a: (3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil) 4-metilbencenosulfonato
Intermedio B1f: 5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-metil-6-nitro-bencimidazol-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.25 min, m/z 298.12 [M+H]⁺.	Intermedio C1a: (3-hidroxi-3-metil-butil) 4-metilbencenosulfonato

Intermedio B2: 1-Metil-5-nitro-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]bencimidazol-2-ona



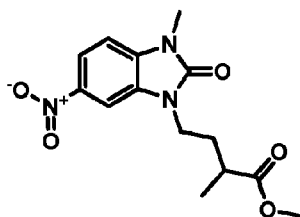
5 Paso 1: 4-metilbencenosulfonato de [(1R)-1-metil-3-(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)propil]

10 A una mezcla de 3-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-ona (59 mg, 0,3 mmol) y carbonato de cesio (232 mg, 0,71 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(3R)-3-(p-toluilsulfonilo)butilo] (Intermedio C3, 155 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla resultante se sometió a partición entre DCM y agua, se acidificó a pH 4 usando ácido cítrico al 10% y se separó y secó usando un separador de fases. La solución de color naranja brillante resultante se evaporó a presión reducida sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de KP-SIL, 20-60 % de acetato de etilo en ciclohexano) para dar 4-metilbencenosulfonato de de [(1R)-1-metil-3-(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)propilo] (42 mg, pureza estimada del 70%). LCMS (Método T2) Rt 1,47 min; m/z 420,12.

Paso 2: 1-metil-5-nitro-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]bencimidazol-2-ona

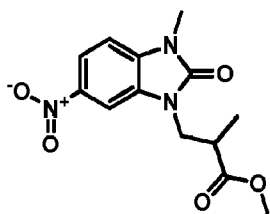
15 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(1R)-1-metil-3-(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)propilo] (20 mg, del Paso 1) en DMF (0,5 mL) se añadió 1H- pirazol (20 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h, luego se sometió a partición entre DCM y agua (el pH se ajustó a 5 usando ácido cítrico acuoso al 10 %) y se separó usando un separador de fases, extrayendo con más DCM. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (15 mg). LCMS (Método 20 T2) Rt 1,31 min; m/z 316,14.

Intermedio B3a: 2-metil-4-(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)butanoato de metilo



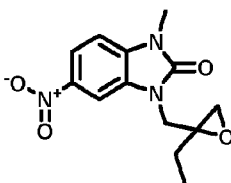
Se añadió gota a gota 4-cloro-2-metil-butanoato de metilo (0,26 mL, 1,86 mmol) a una solución agitada de 3-metil-6-nitro-1/7-bencimidazol-2-ona (300 mg, 1,55 mmol), carbonato de cesio (603 mg, 1,85 mmol) y yoduro de potasio (23 mg, 0,14 mmol) en DMF (15 mL) a 100 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (50 g de KP-SIL; EtOAc al 0-70 % en ciclohexano) proporcionó el compuesto del título (456 mg) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.13 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Intermedio B3b: 2-metil-3-(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)propanoato de metilo



Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio B3a usando 3-bromo-2-metilpropanoato de metilo. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8.12 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Intermedio B4a: 1-metil-3-(2-metilenbutil)-5-nitro-bencimidazol-2-ona



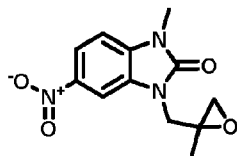
Paso 1: 1-metil-3-(2-metilenbutil)-5-nitro-bencimidazol-2-ona

Una solución de 1-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (325 mg, 1,68 mmol), 2-(bromometil)but-1-eno (251 mg, 1,68 mmol) y carbonato de cesio (658 mg, 2,02 mmol) en acetonitrilo (5,00 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron DCM y ácido cítrico al 10 %, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más DCM. La purificación por cromatografía en columna (columna de 50 g, de 0 a 10 % de MeOH en DCM) dio el compuesto del título (379 mg, 86 %, 1,4506 mmol) en forma de un sólido amarillo. LCMS (método T2): **Rt** 1.43 min, *m/z* 262.12 [M+H]⁺.

Paso 2: 3-[(2-etiloxiran-2-il)metil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona

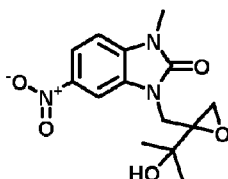
A una solución de 1-metil-3-(2-metilenbutil)-5-nitro-bencimidazol-2-ona (del paso anterior, 379 mg, 1,45 mmol) en DCM (10,00 mL) se le añadió *m*-CPBA (626 mg, 3,63 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃; las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (374 mg, 93 %, 1,35 mmol) en forma de un sólido color naranja. LCMS (Método T2): **Rt** 1.27 min, *m/z* 278.12 [M+H]⁺.

Intermedio B4b: 1-metil-3-[(2-metiloxiran-2-il)metil]-5-nitro-bencimidazol-2-ona



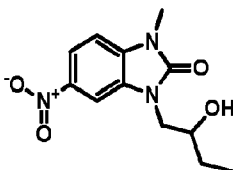
Preparado mediante un procedimiento de 2 pasos análogo al utilizado en la síntesis del intermedio B4a, a partir de 3-bromo-2-metilpropeno. LCMS (Método T2): **Rt** 1.35 min, *m/z* 264.09 [M+H]⁺.

5 Intermedio B4c: 3-((2-(2-hidroxipropan-2-il)oxiran-2-il)metil)-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



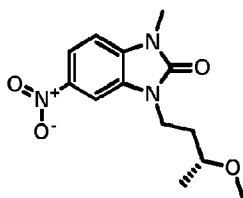
Preparado mediante un procedimiento de 2 pasos análogo al utilizado en la síntesis del intermedio B4a, a partir del intermedio C6d. LCMS (Método T2): **Rt** 1.18 min, *m/z* 308.12 [M+H]⁺.

10 Intermedio B5: 3-(2-Hidroxibutil)-1-metil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



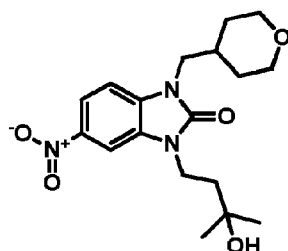
A una mezcla de 1-metil-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (240 mg, 1,242 mmol) y carbonato de cesio (485 mg, 1,489 mmol) en DMF (3 mL) se se añadió 2-etiloxirano (0,119 mL, 1,367 mmol) y la mezcla resultante se calentó en el microondas a 120 °C durante 1 h, después se añadió a agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron sobre gel de sílice para su purificación mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de sílice, 40-60 % de acetato de etilo en ciclohexano). Las fracciones se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo anaranjado que solidificó al dejar reposar. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Intermedio B6: 3-[(3R)-3-metoxibutil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona



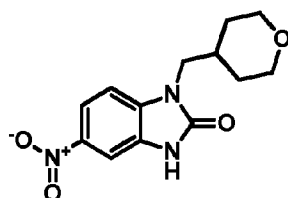
Se suspendió hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (7,6 mg, 0,19 mmol) en THF seco (1 mL) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió una solución de 3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol-2-ona (Intermedio B1B, 40 mg, 0,1508 mmol) en THF seco (2 mL). Se añadió gota a gota durante 10 minutos, se añadió yodometano (13 uL, 0,21 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después se agitó durante la noche. Se abrió al aire y se enfrió a 0 °C, se añadió agua, luego se neutralizó con HCl diluido a pH ~7 y se extrajo con DCM. Se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de sílice, DCM, luego acetato de etilo al 6 % en DCM, luego acetato de etilo al 100 %) para dar el compuesto del título (24 mg) LCMS (Método X2) **Rt** 1.16min; *m/z* 302.11 [M+Na]⁺.

Intermedio B7: 3-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-5-nitro-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)bencimidazol-2-ona



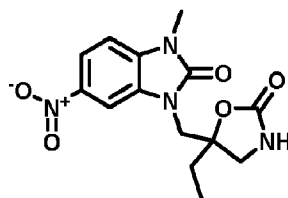
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio B1a, usando calentamiento por microondas a 100 °C durante 30 minutos, a partir de 5-nitro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Intermedio B8). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.21 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 2.02 (br m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.29 (qd, J = 12.1, 4.5 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H).

Intermedio B8: 5-Nitro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona



Una mezcla de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,43 mL, 3,52 mmol), 2-fluoro-5-nitroanilina (539 mg, 3,45 mmol) y DIPEA (0,60 mL, 3,4 mmol) en NMP (3,5 mL) se calentó en el microondas a 180 °C durante 2,5 h. Se añadió más (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,21 mL, 1,72 mmol) y la mezcla se devolvió al microondas a 180 °C durante 2 h. Después de enfriar, la reacción se sometió a partición entre DCM y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar una mezcla cruda de 4-nitro-N1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benceno-1, 2-diamina y subproductos en NMP. Éste se diluyó con acetonitrilo (10 mL) y se añadió carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (810 mg, 3,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, después se vertió en agua (15 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, éter dietílico y DCM para dar el compuesto del título (0,38 g) como un sólido color beige. LCMS (Método T2) Rt 1,21, m/z 278,11.

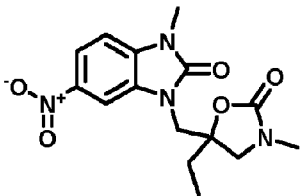
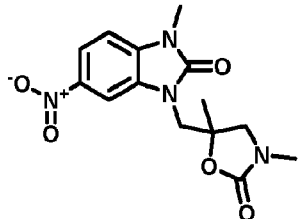
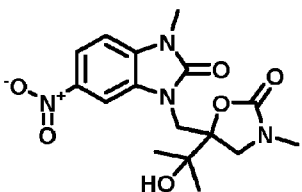
Intermedio B9a: 5-etil-5-[(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona



A una solución de 3-((2-etiloxiran-2-il)metil)-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (intermedio B4a, 142 mg, 0,51 mmol) en EtOH (2 mL) en un tubo sellado se añadió amoníaco (7 M en MeOH, 0,59 mL, 4,10 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla se disolvió en THF (3 mL). Se añadió trifosgeno (760 mg, 2,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en un tubo sellado. La reacción se detuvo mediante la adición lenta de NaOH 2 M, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La purificación por cromatografía en columna (columna de 25 g, de 0 a 10 % de MeOH en DCM) el compuesto del título (136 mg, 83 %, 0,42 mmol) como un aceite. LCMS (Método T2): Rt 1.13 min, m/z 321.12 [M+H]⁺.

Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del intermedio B9a, usando el epóxido mostrado en la Tabla 19 y metilamina.

Tabla 19 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio B9a

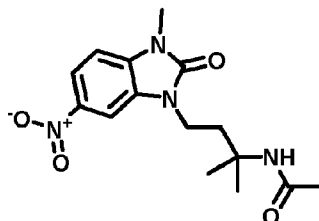
Producto	Datos	Intermedios
Intermedio B9b: 5-etil-3-metil-5-[(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.16 min, m/z 335.13 [M+H] ⁺ .	Intermedio B4a: 3-((2-etiloxiran-2-il)metil)-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
Intermedio B9c: 3,5-dimetil-5-[(3-metil-6-nitro-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.08 min, m/z 321.12 [M+H] ⁺ .	Intermedio B4b: 1-metil-3-[(2-metiloxiran-2-il)metil]-5-nitro-bencimidazol-2-ona
Intermedio B9d: 5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metil-5-[(3-metil-6-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-benzo[d]imidazol-1-il)metil]oxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.09 min, m/z 365.14 [M+H] ⁺ .	Intermedio B4c: 3-((2-(2-hidroxipropan-2-il)oxiran-2-il)metil)-1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Intermedio B10: 5-fluoro-3-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-ona



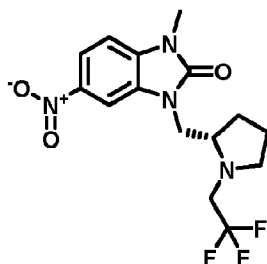
- 5 Una suspensión de 5-fluoro-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (0,5 g, 3 mmol) en anhídrido acético (7,5 mL) en atmósfera de N₂ se enfrió a -30 °C y se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (0,14 mL, 3,04 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, permitiendo un calentamiento lento hasta 0°C. Luego, la mezcla se vertió en una mezcla agitada de agua helada (10 mL) y EtOAc (1 mL), y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió más EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido negro. LCMS (Método T2): Rt 0.97 min, m/z 212.04 [M+H]⁺.
- 10

Intermedio B11: N-(2-metil-4-(3-metil-6-nitro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butan-2-il)acetamida



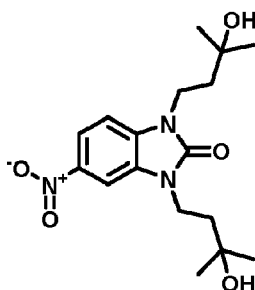
Se disolvió 3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-5-nitro-benzimidazol-2-ona (Intermedio B1a, 50 mg, 0,18 mmol) en MeCN (1 mL) y se añadió ácido sulfúrico (0,10 mL, 1,876 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. Se añadió agua (2 mL) gota a gota y luego se añadió con cuidado bicarbonato de sodio sat. ac. hasta alcanzar un pH de 6. Se extrajeron dos veces con DCM, los compuestos orgánicos combinados se secaron y evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de KP-SIL, 0-3 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (32 mg, 56 %, 0,1 mmol). LCMS (Método X2) *Rt* 1.10min; *m/z* 321.1564 esperado 321.1563 para $C_{15}H_{21}N_4O_4$ $[M+H]^+$.

Intermedio B12: (S)-1-metil-5-nitro-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



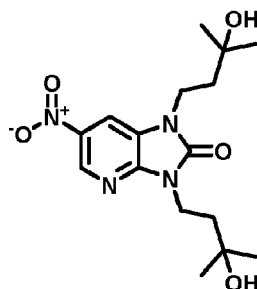
Se añadieron secuencialmente [(2S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol (Intermedio G4a, 90 mg, 0,49 mmol) en THF (2 mL) y cianometiltributilfosforano (solución al 33 % p/v en THF) (0,75 mL, 1,04 mmol) a una suspensión de 1-metil-5-nitro-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona (80 mg, 0,41 mmol) en DMF (0,3 mL) bajo argón. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas, luego en el microondas a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se sometió a partición entre DCM y agua, se acidificó a pH 4 con ácido cítrico al 10% y se separaron las capas. La capa orgánica se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de KP-SIL, 20-60 % de acetato de etilo en ciclohexano). La goma roja resultante se trituró con éter dietílico y luego el sólido resultante se disolvió en DCM y se reevaporó y secó para dar un sólido color beige. LCMS (Método X2) *Rt* 1.37min *m/z* 359.1325 esperado 359.1331 para $C_{15}H_{18}N_4O_3F_3$ $[M+H]^+$.

Intermedio B13a: 1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona



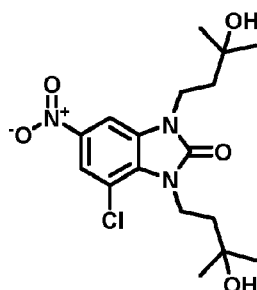
A una mezcla de 5-nitro-2-benzimidazolinona (300 mg, 1,62 mmol) y carbonato de dicesio (0,75 g, 2,3 mmol) en acetonitrilo (8 mL) y DMF (2 mL) se añadió (3-hidroxi-3-metil-butil) 4-metilbencenosulfonato (Intermedio C1a, 450 mg, 1,74 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después de enfriar, la mezcla se sometió a partición entre DCM y agua, se acidificó a pH 8 con ácido cítrico al 10% y se separaron las capas. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía instantánea en fase inversa (Biotage 12 g SNAP Ultra C18, 30-65 % de metanol en agua, 0,1 % de modificador de ácido fórmico). ^1H RMN (600 MHz, cloroformo-d) δ 8.13 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 4H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

Intermedio B13b: 1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-nitro-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



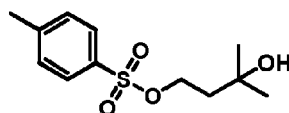
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del intermedio B13a, utilizando DMF como disolvente y calentando a 120 °C, a partir de 6-nitro-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ona, que se preparó de la siguiente manera: a 5-nitropiridin-2,3-diamina (125 mg, 0,81 mmol) en acetonitrilo (15 mL) a temperatura ambiente se le añadió en porciones bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (0,30 g, 1,17 mmol) durante 3 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se calentó en el microondas a 120°C durante 1 hora. El material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó sobre el filtro para dar 6-nitro-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,09 g) en forma de un sólido marrón. LCMS (Método X2) **Rt** 1.39min; **m/z** 408.13 [M+Na]⁺.

Intermedio B13c: 4-cloro-1,3-bis(3-hidroxi-3-metil-butil)-6-nitro-bencimidazol-2-ona



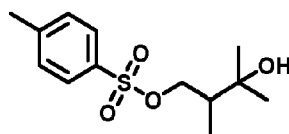
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del intermedio B13a, utilizando DMF como disolvente y partiendo de 4-cloro-6-nitro-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona. LCMS (Método X2) **Rt** 1.39min; **m/z** 408.13 [M+Na]⁺.

Intermedio C1a: (3-Hidroxi-3-metil-butil) 4-metilbencenosulfonato



Una mezcla de 3-metilbutano-1,3-diol (6,6 g, 63,4 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (18 g, 94 mmol), en piridina seca (60 mL) se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se vertió en HCl frío (2 M, 150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 180 mL). La fase orgánica combinada se lavó con HCl (2 M, 4 x 180 mL), salmuera (90 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. Se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (material dividido en dos mitades, se purificó cada una usando 100 g de sílice, 0-50 % de acetato de etilo en ciclohexano), se recombinaron las fracciones puras de cada columna para dar el compuesto del título (12 g, 73 %, 46,5 mmol) como un aceite transparente. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H).

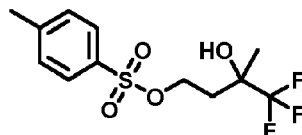
Intermedio C1b: (3-hidroxi-2,3-dimetil-butil) 4-metilbencenosulfonato



Preparado a partir de 2,3-dimetilbutano-1,3-diol (Intermedio G6a) usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio C1a. LCMS (Método X2) **Rt** 1.23min; **m/z** 295.0977 $[M+Na]^+$.

Intermedio C1c: (4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil-butil) 4-metilbencenosulfonato

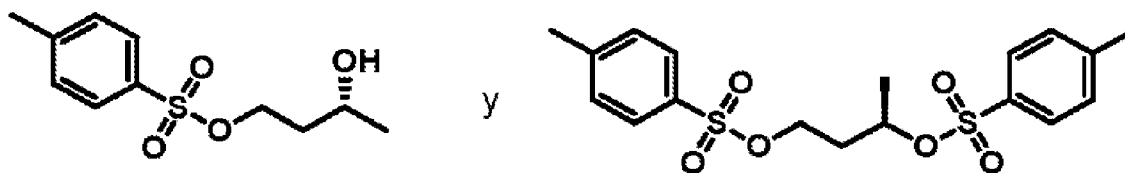
5



Preparado a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-butano-1,3-diol (Intermedio G6b) usando un método análogo al usado para la preparación del intermedio C1a. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.81 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.31 (dt, $J=10.4, 6.8$ Hz, 1H), 4.23 (dt, $J=10.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.39 (s, 3H).

10 Intermedio C2: [(3R)-3-Hidroxibutil] 4-metilbencenosulfonato y

Intermedio C3: [(3R)-3-(p-Toluilsulfonilo)butil] 4-metilbencenosulfonato

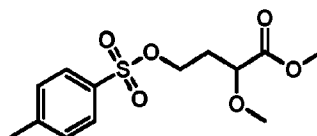


15 Se enfrió una solución de (3R)-butano-1,3-diol (0,86 mL, 9,5 mmol) en diclorometano seco (10 mL) en una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo y sal (temperatura del baño -12 °C). Se añadió trietilamina (2,25 mL, 16,1 mmol) seguido de una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (2 g, 10,5 mmol) en diclorometano seco (6 mL) durante 10 minutos. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h, después se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10%, solución sat. de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un aceite transparente. Éste se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (50 g de sílice, 10-30 % de acetato de etilo en ciclohexano). Dos productos obtenidos: Intermedio C2: [(3R)-3-hidroxibutil]4-metilbencenosulfonato (1,65 g) como aceite transparente [^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.82 (br d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.37 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.26 (ddd, $J=10.0, 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 4.13 (dt, $J=10.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.96 (dq, $J=9.7, 6.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.85 (dddd, $J=14.5, 8.7, 5.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.71 (ddt, $J=14.2, 8.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)] e Intermedio C3: 4-metilbencenosulfonato de [(3R)-3-(p-toluilsulfonilo)butilo] (155 mg) como un aceite transparente. [^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7.80 - 7.73 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 4.71 (dq, $J=8.0, 6.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J=10.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J=10.4, 7.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

20

25

Intermedio C4a: 2-metoxi-4-(p-toluilsulfonilo)butanoato de metilo



30

Paso 1: 3-metoxitetrahydrofuran-2-ona

Se añadió en porciones óxido de plata (520 mg, 2,2 mmol) a una solución agitada de 3-hidroxitetrahydrofuran-2-ona (0,15 mL, 1,9 mmol) y yodometano (0,36 mL, 5,8 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente en atmósfera

de Ar. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el residuo sólido se lavó con Et₂O (3 × 15 mL). El filtrado se concentró al vacío y se cargó directamente en seco sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía instantánea (50 g de KP-SIL; 60 % de EtOAc en ciclohexano hasta 100 % de EtOAc) proporcionó 3-metoxitetrahydrofuran-2-ona (168 mg, 75 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4.43 (ddd, J = 9.1, 8.1, 4.3 Hz, 1H), 4.26 (ddd, J = 9.1, 8.0, 6.9 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H).

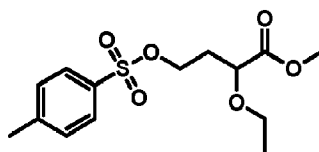
Paso 2: 4-hidroxi-2-metoxi-butanoato de metilo

Se añadió HCl 4 N en dioxano (50 µl, 0,2 mmol) a una solución agitada de 3-metoxitetrahydrofuran-2-ona (166 mg, 1,4 mmol, de la etapa 1) en metanol anhidro (4,5 mL) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se cargó directamente en seco sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía instantánea (KP-SIL 25 g; 50 % EtOAc en ciclohexano hasta 100 % EtOAc) proporcionó 4-hidroxi-2-metoxi-butanoato de metilo (117 mg, 55 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4,01 (dd, j = 7,7, 4,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,77 (m, 5H), 3,44 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 3H).

Paso 3: 2-metoxi-4-(p-toluisulfonilo)butanoato de metilo

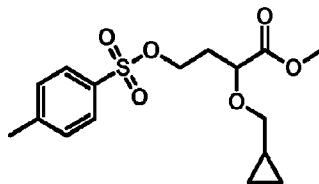
Se añadieron secuencialmente trietilamina (0,16 mL, 1,17 mmol), piridina (10 µL, 0,12 mmol) y cloruro de tosilo (179 mg, 0,94 mmol) a una solución agitada de 4-hidroxi-2-metoxi-butanoato de metilo (115 mg, 0,78 mmol, del paso 2) en DCM (2 mL) en atmósfera de Ar. Luego la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (25 g de KP-SIL; del 0% al 60% de EtOAc en ciclohexano) proporcionó 2-metoxi-4-(p-toluisulfonilo)butanoato de metilo (204 mg, 87%) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,83 - 7,79 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H).

Intermedio C4b: 2-etoxi-4-(p-toluisulfonilo)butanoato de metilo



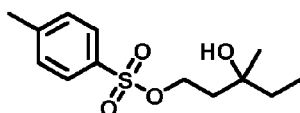
Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio C4a. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,82 - 7,79 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 9,5, 3,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (dq, j = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 3,28 (dq, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,13 (t, j = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio C4c: 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(p-toluisulfonilo)butanoato de metilo



Preparado mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio C4a. La alquilación de 3-hidroxitetrahydrofuran-2-ona en el Paso 1 se logró usando NaH y (bromometil)ciclopropano. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,82 - 7,79 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 9,7, 3,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,34 (dd, j = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 1H), 0,54 - 0,47 (m, 2H), 0,22 - 0,10 (m, 2H).

Intermedio C5a: (3-hidroxi-3-metil-pentil) 4-metilbencenosulfonato



Paso 1: 3-metilpentano-1,3-diol

A una solución de 1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metil-pentan-3-ol (Intermedio G1a, 570 mg, 2,45 mmol) en MeOH (25 mL) se le añadió HCl (5,70 mL, 11,4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y luego se inactivó mediante la adición de NaHCO₃. Las sales se filtraron lavando con DCM y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (290 mg, 100 % de rendimiento, 2,45 mmol) como un aceite transparente, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: (3-hidroxi-3-metil-pentil) 4-metilbencenosulfonato

Se añadió una mezcla de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (515 mg, 2,70 mmol), 3-metilpentano-1,3-diol (del paso 1, 290 mg, 2,45 mmol), trietilamina (0,68 mL, 4,91 mmol) y DMAP (30 mg, 0,25 mmol) en DCM (12 mL) se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10 %, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (50 g de KP-SIL, 0-50 % de acetato de etilo en ciclohexano) dio el compuesto del título (426 mg, 64 %, 1,5 mmol) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d): δ 7,81 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J 8,8 Hz), 4,25-4,19 (2H, m), 2,46 (3H, s), 1,90-1,80 (2H, m), 1,48 (2H, q, J 7,6 Hz), 1,15 (3H, s), 0,88 (3H, t, d, J 7,6 Hz).

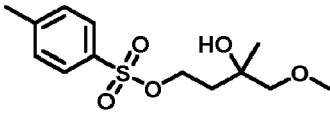
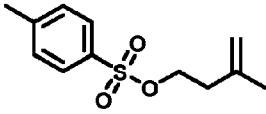
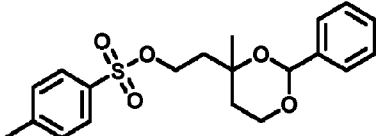
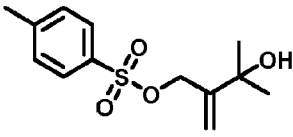
Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del intermedio C5a, usando el alcohol que se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio C5a

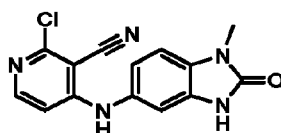
Producto	Datos	Intermedios
Intermedio C5b: (3-hidroxi-3,4-dimetil-pentil) 4-metilbencenosulfonato	¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d): δ 7.82 (2H, d, J 7.9 Hz), 7.36 (2H, d, J 7.9 Hz), 4.27-4.22 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.91-1.80 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.09 (3H, s), 0.90 (3H, d, J 6.9 Hz), 0.88 (3H, d, J 6.9 Hz).	Intermedio G1b: 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3,4-dimetilpentan-3-ol
Intermedio C5c: (3-hidroxi-3-metil-6-trimetilsilil-hex-5-inil) 4-metilbencenosulfonato	¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d): δ 7.80 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J 8.3 Hz), 4.26-4.18 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.41 (1H, d, J 16.3 Hz), 2.36 (1H, d, J 16.3 Hz), 2.03-1.89 (2H, m), 1.25 (3H, s), 0.15 (9H, s).	Intermedio G2: 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-metil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-3-ol

Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al segundo paso descrito para la preparación del intermedio C5a, usando el alcohol que se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado en el segundo paso de la preparación del Intermedio C5a

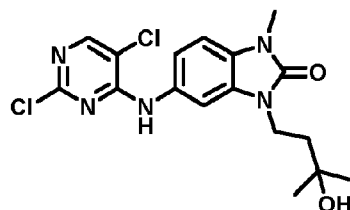
Producto	Datos	Intermedios
Intermedio C6a: (3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil) 4-bencenosulfonato 	H RMN (500 MHz, Cloroformo-d, J 8.4 Hz), 4.27- (1H, d, J 9.0 Hz), 2.47 (3H, s), 1.98-1.88 (2H, m), 1.15 (3H, s).	4-metoxi-3-metil-butano-1,3-diol
Intermedio C6b: 3-metilbut-3-enil 4-metilbencenosulfonato 	H RMN (500 MHz, Cloroformo-s).	3-metilbut-3-en-1-ol
Intermedio C6c: 2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etil 4-metilbencenosulfonato 	m/z 399.12 [M+Na] ⁺ .	2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etanol
Intermedio C6d: 3-hidroxi-3-metil-2-metilenbutil 4-metilbencenosulfonato 	H RMN (500 MHz, Cloroformo- (6H, s).	3-metil-2-metilen-butano-1,3-diol

Intermedio D1: 2-Cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-benzimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo



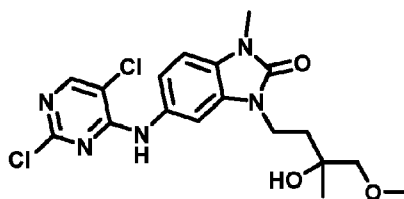
- 5 A una mezcla de 5-amino-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (750 mg, 4,6 mmol) y 2,4-dicloropiridin-3-carbonitrilo (760 mg, 4,4 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió DMA (10 mL) seguido de DIPEA (0,90 mL, 5,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo irradiación con microondas durante 45 minutos, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una mezcla agitada de metanol y agua (1:1; 120 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 25 mL) y éter dietílico (2 x 30 mL) proporcionando 2-cloro-4-[(1-metil-2-oxo-3H-benzimidazol-5-il)amino]piridin-3-carbonitrilo (1297 mg, 99 %, 4,3 mmol) como un sólido color beige. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H).
- 10

Intermedio D2a: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona



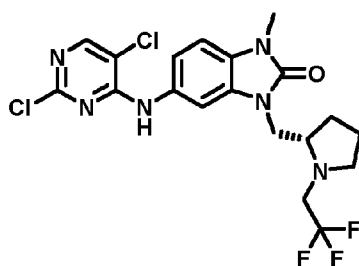
Una mezcla de 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (intermedio A1, 1,61 g, 6,47 mmol), 2,4,5-tricloropirimidina (0,88 mL, 7,69 mmol) y carbonato de cesio (4,21 g, 12,93 mmol) en DMF (15 mL) se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua, se acidificó a pH 5 mediante la adición de ácido cítrico al 10 % y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida y el sólido pegajoso resultante se disolvió en un volumen mínimo de acetato de etilo y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida, dando el producto del título (1,96 mg, 72 %, 4,69 mmol) como un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,57 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,35 (1H, d, J 1,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J 8,4, 1,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,44 (1H, s), 3,92 - 3,86 (2H, m), 3,33 (3H, s), 1,76 - 1,69 (2H, m), 1,17 (6H, s). LCMS (Método T2): Rt 1,43 min, m/z 396,10 [MH].

Intermedio D2b: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona N5092-29 avarela



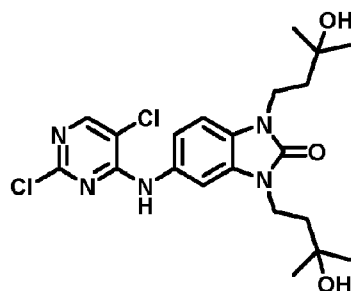
Preparado a partir de 5-amino-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona (Intermedio A7b) mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio D2a. LCMS (Método T2): Rt 1.39 min, m/z 426.11 [M+H]⁺.

Intermedio D2c: (S)-5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-3-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona N5127-12



Preparado a partir de 5-amino-1-metil-3-(((2S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil]bencimidazol-2-ona (Intermedio A6f) mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio D2a. LCMS (Método X2) Rt 1,47 min; m/z 475,1033 esperado 475,1028 para C₁₉H₂₀N₆OF₃Cl₂ [M+H]⁺.

Intermedio D2d: 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

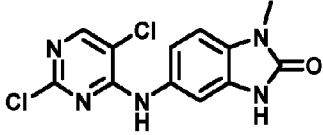
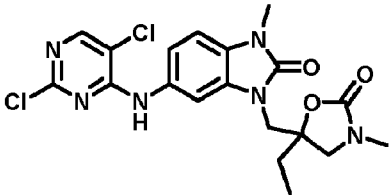
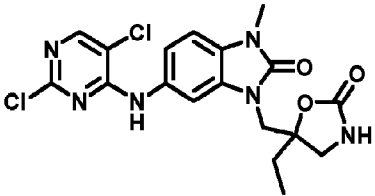
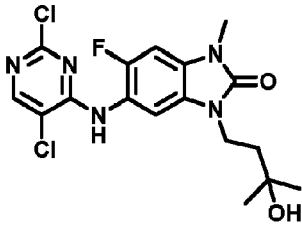


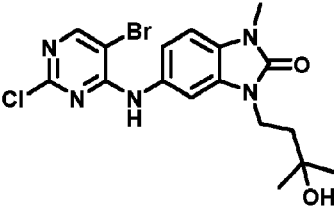
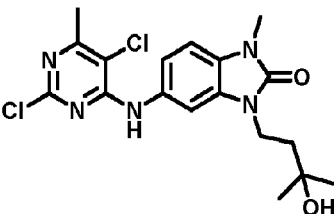
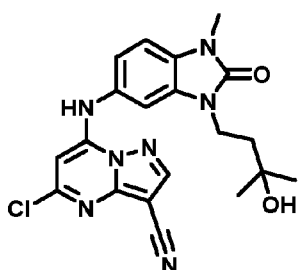
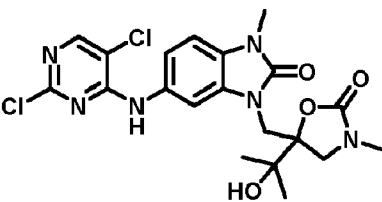
Preparado a partir de 5-amino-1,3-bis(3-hidroxi-3-metil-butil)bencimidazol-2-ona (Intermedio A6g) mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio D2a. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 4H), 1,99 - 1,88 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,32 (s, 6H).

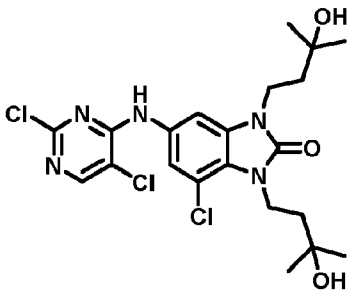
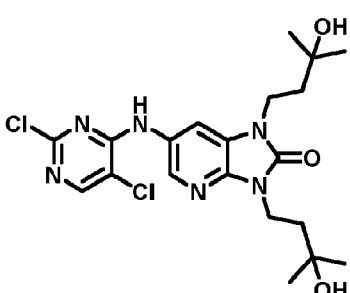
Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del ejemplo 22a, usando los intermedios mostrados en la Tabla 22. Como disolvente se utilizaron NMP, DMA o DMF. Para la preparación del intermedio D3a, se usó 1 hora de calentamiento a 140 °C en NMP. Para la preparación del intermedio D3b, se usó 1 hora de calentamiento a 180 °C en NMP.

Tabla 22 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Ejemplo 22a

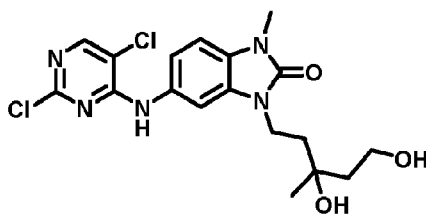
Intermedio	Datos	Empezando desde
Intermedio D3a: 6-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo	LCMS (Método T2): Rt 1.39 min, m/z 386.13 [M+H] ⁺ .	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 4,6-dicloropiridin-3-carbonitrilo
Intermedio D3b: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etil]bencimidazol-2-ona	LCMS (Método T2): Rt 1.56 min, m/z 408.09 [M-BnO] ⁺ .	Intermedio A7c: 5-amino-1-metil-3-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etil]benzimidazol-2-ona y 2,4,5-tricloro pirimidina

Intermedio D3c: 6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.26 min, m/z 310.02 [M+H]⁺.	5-amino-1-metil-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona y 2,4,5-tricloro pirimidina
Intermedio D3d: 5-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-5-etil-3-metil-oxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.37 min, m/z 451.10 [M+H]⁺.	Intermedio A6d: 5-[(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]-3,5-dimetil-oxazolidin-2-ona y 2,4,5-tricloro pirimidina
Intermedio D3e: 5-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]-5-etil-oxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.34 min, m/z 437.08 [M+H]⁺.	Intermedio A6c: 5-[(6-amino-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)metil]-5-etil-oxazolidin-2-ona y 2,4,5-tricloro pirimidina
Intermedio D3f: 6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-metil-bencimidazol-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.41 min, m/z 414.08 [M+H]⁺.	Intermedio A6a: 6-amino-5-fluoro-1-(3-hidroxi-3-metil-butil)-3-metil-bencimidazol-2-ona y 2,4,5-tricloro pirimidina

Intermedio D3g: 5-[(5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona 	LCMS (Método X4) Rt 2.62min; m/z 440.05 y 442.05 [M+H]⁺.	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 5-bromo-2,4-dicloropirimidina
Intermedio D3h: 5-[(2,5-dicloro-6-metil-pirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona 	LCMS (Método X4) Rt 2.72min; m/z 410.11 y 412.11 [M+H]⁺.	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 2,4,5-tricloro-6-metilpirimidina
Intermedio D3i: 5-cloro-7-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo 	LCMS (Método X2) Rt 1.26min; m/z 426.14 [M+H]⁺.	Intermedio A1: 5-amino-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona y 5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo
Intermedio D3j: 5-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona 	LCMS (Método T2): Rt 1.31 min, m/z 481.11 [M+H]⁺.	Intermedio A6e: 5-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona y 2,4,5-tricloro pirimidina

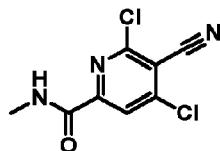
Intermedio D3k: 4-cloro-6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona 	LCMS (Método T2) Rt 1.47 min, m/z 524.10 [M+Na]⁺	Intermedio A6i: 6-amino-4-cloro-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
Intermedio D3l: 6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona 	LCMS (Método X2) Rt 1.30min; m/z 491.1349 [M+Na]⁺.	Intermedio A6h: 6-amino-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Intermedio D4: 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3,5-dihidroxi-3-metil-pentil)-1-metil-bencimidazol-2-ona



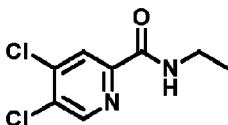
- 5 A una solución de 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etil]bencimidazol-2-ona (intermedio D3b, 60 mg, 0,12 mmol) en DCM (2,3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,01 mL, 0,14 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota NaOH 2 M (2,5 mL). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, luego se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con más DCM. La purificación por cromatografía en fase inversa (columna de 12 g, gradiente de MeOH del 30 al 80 % en agua, ambos modificados con ácido fórmico al 0,1 %) dio el compuesto del título (28 mg, 56 % 0,0657 mmol) en forma de un sólido blanco. LCMS (Método T2): Rt 1.33 min, m/z 426.11 [M+H]⁺.

Intermedio E1: 4,6-Dicloro-5-ciano-N-metil-piridin-2-carboxamida



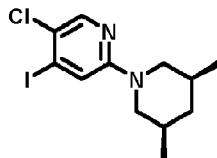
Se suspendió ácido 4,6-dicloro-5-ciano-piridin-2-carboxílico (310 mg, 1,43 mmol) en DCM (15 mL) y DMF (0,06 mL) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo 2 M en DCM (1,50 mL, 3 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno, después de lo cual todo el material estuvo en solución, luego se enfrió nuevamente a 0 °C. Se añadió gota a gota metanamina 2 M en THF (3,50 mL, 7 mmol) durante 10 minutos y la mezcla resultante continuó agitando a 0 °C durante 1,5 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se abrió al aire. Después de 1 h, se ajustó el pH a pH 6 usando una solución de ácido cítrico al 10 %/bicarbonato de sodio saturado según se requería, luego la mezcla resultante se extrajo con DCM, usando un cartucho separador de fases para separar y secar la solución acuosa. La solución resultante se evaporó a presión reducida para dar 4,6-dicloro-5-ciano-N-metil-piridin-2-carboxamida en forma de un sólido color beige (280 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 2,82 (d, J = 4,7 Hz, 3H).

Intermedio E2: 4,5-Dicloro-N-etil-piridin-2-carboxamida



Una mezcla de ácido 4,5-dicloropiridin-2-carboxílico (90 mg, 0,47 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol) y etilamina (106 mg, 2,34 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (24 mg). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (br m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio E3a: 5-cloro-2-[(3S,5R)-3,5-dimetil-1-piperidil]-4-yodo-piridina

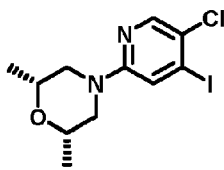
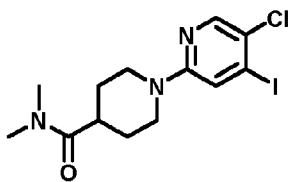


Una solución de cis-3,5-dimetilpiperidina (0,23 g, 2,0 mmol), 5-cloro-2-fluoro-4-yodo-piridina (0,53 g, 2,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,53 mL, 3,1 mmol) en THF (8 mL) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante 16 h. Cuando se enfrió, se añadió agua a la solución de THF y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces y se secaron con Na₂SO₄. La cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo al 4 % en ciclohexano) dio 5-cloro-2-[(3S,5R)-3,5-dimetil-1-piperidil]-4-yodo-piridina (488 mg) como un sólido blanco. LCMS (Método T2) Rt = 1.48 mins, m/z 351.0 [M+H]⁺.

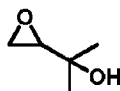
Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al utilizado para la preparación del intermedio E3a. Se utilizaron tiempos de calentamiento extendidos de la siguiente manera: 32h para Intermedio E3b, 56h para Intermedio E3c y 5 días para Intermedio E3d.

Tabla 23 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio E3a.

Intermedio	Datos
Intermedio E3b: 5-cloro-2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-4-yodo-piridina	LCMS (Método T2) Rt = 1.63 mins, m/z 359.0 [M+H] ⁺ .

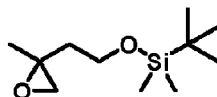
Intermedio E3c: (2S,6R)-4-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-2,6-dimetil-morfolina 	LCMS (Método T2) Rt = 1.63 mins, m/z 353.0 [M+H]⁺.
Intermedio E3d: 1-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-N,N-dimetil-piperidin-4-carboxamida 	LCMS (Método T2) Rt = 1.49 mins, m/z 394.0 [M+H]⁺.

Intermedio F1: 2-(oxiran-2-il)propan-2-ol



- 5 A una solución agitada de 2-metilbut-3-en-2-ol (1,05 mL, 10,0 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C se le añadió en porciones m-CPBA (2,50 g, 11,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado blanco se eliminó mediante filtración, lavando con DCM. El filtrado y los lavados combinados se lavaron con una solución acuosa al 10 % de sulfito de sodio (3 x 15 mL), bicarbonato de sodio sat. (2 x 15 mL), se pasó a través de un
- 10 separador de fases y se evaporó a presión reducida (baño de agua a 25 °C, 500 mbar, luego 2 minutos a 300 mbar) para dar el compuesto del título como una mezcla 1:1 con DCM (560 mg, líquido transparente). ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) 2,96 (dd, J = 4,0, 2,8 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 5,0, 4,0 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). También 5,31 (2H, DCM residual).

Intermedio F2: terc-butil-dimetil-[2-(2-metiloxiran-2-il)etoxi]silano



- 15 Paso 1: terc-butil-dimetil-(3-metilbut-3-enoxi)silano
- Se agitó una mezcla de 3-metilbut-3-en-1-ol (3,52 mL, 34,83 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (6,3 g, 41,80 mmol) e imidazol (4,75 g, 69,66 mmol) en DCM (113 mL) a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La purificación por cromatografía en columna (columna de 100 g, EtOAc del 1 al 10 % en cHex, 15 CV) dio el compuesto del título (6,85 g, 98 %, 34,18 mmol) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 4,77 (1H, s), 4,71 (1H, s), 3,73 (2H, t, J 7,3 Hz), 2,26 (2H, t, J 7,3 Hz), 1,75 (3H, s), 0,91 (9H, s), 0,07 (6H, s).
- 20

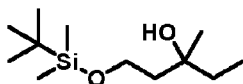
Paso 2: terc-butil-dimetil-[2-(2-metiloxiran-2-il)etoxi]silano

- 25 A una solución de terc-butil-dimetil-(3-metilbut-3-enoxi)silano (del paso anterior, 2,0 g, 10 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió m-CPBA (2,58 g, 15 mmol) a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado (100 mL). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se

concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (2,1 g, 97 %, 9,7 mmol) en forma de un aceite. ^1H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 3,78-3,70 (2H, m), 2,70 (1H, d, J 5,0 Hz), 2,60 (1H, d, J 5,0 Hz), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,36 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,06 (6H, s).

Intermedio G1a: 1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metil-pentan-3-ol

5



Paso 1: 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ona

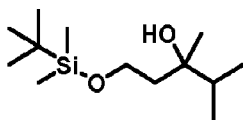
Una mezcla de 4-hidroxi-2-butanona (1,0 g, 11,35 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (2,05 g, 13,62 mmol) e imidazol (1,55 g, 22,70 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La purificación por cromatografía en columna (columna de 50 g, EtOAc del 5 al 15 % en cHex, 15 CV) dio 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ona (2,29 g, 100 %, 11,32 mmol) como un aceite incoloro. ^1H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 3,90 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,63 (2H, t, J 6,1 Hz), 2,19 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,06 (6H, s).

Paso 2: 1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metil-pentan-3-ol

Una solución de 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxibutan-2-ona (del paso anterior, 560 mg, 2,77 mmol) en THF (25 mL) en atmósfera de N_2 se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 2,08 mL, 4,15 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 0°C . La reacción se inactivó con NH_4Cl 3 acuoso saturado, se añadió EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (columna de 50 g, EtOAc al 5-25 % en cHex, 13 CV) dio 1-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-3-metil-pentan-3-ol (570 mg, 80 %, 2,21 mmol) como un aceite transparente. ^1H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 3,95-3,87 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,59-1,50 (2H, m), 1,19 (3H, s), 0,93-0,90 (12H, m), 0,10 (6H, s).

Intermedio G1b: 1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3,4-dimetilpentan-3-ol

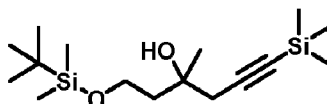
25



Preparado mediante un método de 2 pasos por analogía con el intermedio G1a. ^1H RMN (cloroformo-d, 500 MHz) δ 3,95-3,88 (2H, m), 1,85-1,75 (2H, m), 1,62 (1H, ddd, J 14,5, 5,6, 4,2 Hz), 1,12 (3H, s), 0,96 (3H, d, J 7,2 Hz), 0,93-0,91 (12H, m), 0,10 (6H, s).

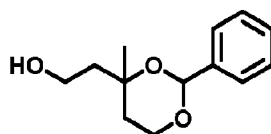
Intermedio G2: 1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metil-6-(trimetilsilil)hex-5-in-3-ol

30



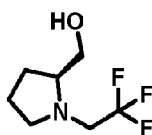
A una solución de 2-trimetilsilileno (0,32 mL, 2,31 mmol) en THF (8 mL) a -78°C se le añadió gota a gota n-BuLi (1,44 mL, 2,31 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se añadió gota a gota terc-butil-dimetil-[2-(2-metiloxiran-2-il)etoxi]silano (intermedio F2, 250 mg, 1,16 mmol) (disuelto en 2 mL de THF), seguido de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,21 mL, 1,73 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C . La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado, se añadió EtOAc y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (columna de 25 g, EtOAc del 5 al 50 % en cHex) dio el compuesto del título (246 mg, 68 %, 0,78 mmol) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 3,97-3,89 (2H, m), 2,50 (1H, d, J 16,7 Hz), 2,46 (1H, d, J 16,7 Hz), 1,90 (1H, ddd, J 14,1, 6,4, 4,9 Hz), 1,81 (1H, ddd, J 14,1, 7,0, 5,1 Hz), 1,33 (3H, s), 0,91 (9H, s), 0,16 (9H, s), 0,11 (6H, s).

Intermedio G3: 2-(4-metil-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)etanol



Una solución de 3-metil-1,3,5-pentanotriol (1,0 g, 0,89 mL, 7,45 mmol), benzaldehído (2,27 mL, 22,36 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0,07 mmol) en tolueno (35 mL) se calentó a 60 °C durante 18 h. Se añadieron NaOH 2 M y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título (1,65 g, 100 %, 7,45 mmol) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 7,48-7,45 (2H, m), 7,38-7,33 (3H, m), 5,75 (1H, s), 4,19-4,10 (2H, m), 3,94-3,85 (2H, m), 2,28-2,03 (4H, m), 1,54 (3H, s).

Intermedio G4a: [(2S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol N5104-51 bellenie

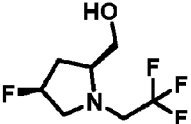
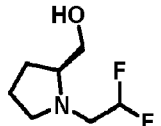
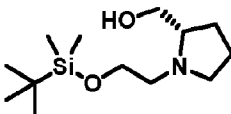


A una solución de (S)-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidina (0,1 mL, 1,0 mmol) [L-prolinol] en acetonitrilo (2 mL) se le añadió carbonato de potasio (150 mg, 1,1 mmol). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno, luego se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (0,15 mL, 1,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (~2 mL) y se extrajo con DCM (3 × 2 mL), utilizando un separador de fases para separar y secar. Las sustancias orgánicas se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (10 g de KP-SIL, 10-40 % de acetato de etilo en ciclohexano) para dar un aceite transparente [(2S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il] metanol (106 mg, 51%). ¹H RMN (600 MHz, cloroformo-d) δ 3,63 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,41 - 3,21 (m, 2H), 3,08 (dq, J = 14,7, 8,8 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (app q, J = 8,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 1H, OH), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 3H).

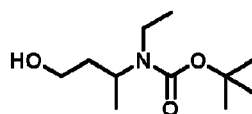
Los siguientes intermedios tabulados se prepararon mediante un método análogo al usado para la preparación del intermedio G4a, usando los intermedios mostrados en la Tabla 24. Para la preparación del intermedio G4g, la reacción se calentó a 60 °C durante la noche.

Tabla 24 - Compuestos preparados mediante un método análogo al utilizado para la preparación del Intermedio G4a

Intermedio	Datos	Empezando desde
Intermedio G4b: [4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-3-il]metanol	¹ H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 3.87 - 3.75 (m, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 3H), 3.40 (dq, J = 15.4, 9.8 Hz, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 1.95 (br, 1H).	3-hidroximetilmorfolina, 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato
Intermedio G4c: [1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piperidil]metanol	¹ H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 3.65 (br m, 2H), 3.32 (dq, J = 15.5, 9.8 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 12.4, 8.7, 3.2 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 5.3 Hz, 1H, OH), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.36 (m, 3H).	2-piperidinmetanol, 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato

Intermedio G4d: [(2S,4S)-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol		¹ H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 5.17 (dm, J = 54 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.38 (dq, J = 14.9, 10.1 Hz, 1H), 3.07 (dq, J = 14.8, 8.7 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (m, 1H),	Clorhidrato de ((2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)metanol, 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato
Intermedio G4e: [(2S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol		¹ H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 5.86 (tt, J = 56.0, 4.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.49 (app q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H).	(S)-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidine, 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato
Intermedio G4f: [(2S)-1-[2-[tert-butil(dimetil)silil]oxietil]pirrolidin-2-il]metanol		¹ H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.8, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H, 5pirr), 2.92 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.72 (br m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.40 (app q, J = 8.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).	(S)-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidine, 2-bromoetoxi-tert-butil dimetilsilano
Intermedio G4g: [(2S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]metanol		¹ H RMN (600 MHz, Cloroformo-d) δ 4.59 (dm, J=47.4Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.08 (dddd, J = 27.9, 14.0, 6.6, 4.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H).	(S)-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidine, 2-fluoroetil 4-metilbencenosulfonato

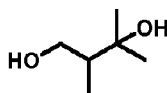
Intermedio G5: N-etil-N-(3-hidroxi-1-metil-propil)carbamato de terc-butilo



- 5 A una solución de 3-(etilamino)-1-butanol (500 mg, 4,3 mmol) en DCM (5 mL) en atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (0,7 mL, 5 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,15 g, 5,1 mmol) en DCM (2 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, después se inactivó mediante adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía
- 10 en columna instantánea (25 g de KP-SIL, acetato de etilo al 5-40 % en ciclohexano) para dar N-etil-N-(3-hidroxi-1-

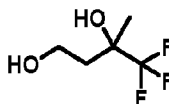
metil-propil)carbamato de terc-butilo (750 mg, 81 %, 3,4513 mmol) como aceite transparente. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4,45 (br m, 1H), 3,58 (dt, $J = 12,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,42 (br m, 1H), 3,18 (dq, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,96 (br m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,51 (s, 9H) superpuestos con $\sim 1,5$ (br m, 1H), 1,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

5 Intermedio G6a: 2,3-dimetilbutano-1,3-diol



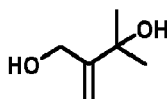
Se diluyó hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (3,5 mL, 3,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C con éter dietílico seco (5 mL). Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,3-dimetil-butanoato de etilo (250 mg, 1,56 mmol) en éter dietílico seco (5 mL) durante 20 minutos, se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se enfrió a 0°C y se inactivó muy cuidadosamente mediante la adición de agua (0,13 mL); solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (0,13 mL); y agua (0,4 mL). Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se filtró para eliminar el precipitado blanco y se lavó con éter dietílico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un líquido transparente (214 mg). ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 3,80 - 3,68 (m, 2H), 2,88 (s, 1H, OH), 2,55 (s, 1H, OH), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Intermedio G6b: 4,4,4-trifluoro-3-metil-butano-1,3-diol



20 Preparado a partir de 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo por analogía con el Intermedio G6a. ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4,02 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

Intermedio G7: 3-metil-2-metilen-butano-1,3-diol



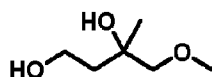
25 Paso 1: 2-(hidroximetil)prop-2-enoato de etilo

Una solución de acrilato de etilo (1,08 mL, 10 mmol), formaldehído (37% en H_2O , 2,5 mL, 30 mmol) y DABCO (3,36 g, 30 mmol) en H_2O :dioxano 1:1 (50 mL en total) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron NH_4Cl y Et_2O y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con más Et_2O . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (columna de 50 g, EtOAc del 10 al 50 % en cHex) dio el compuesto del título (1,0 g, 77 %, 7,68 mmol) como un aceite transparente. ^1H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 6,27 (1H, s), 5,84 (1H, q, $J = 1,3$ Hz), 4,36-4,33 (2H, m), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Paso 2: 3-metil-2-metilen-butano-1,3-diol

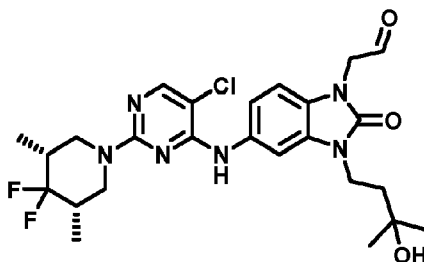
35 Una solución de 2-(hidroximetil)prop-2-enoato de etilo (del paso anterior, 900 mg, 6,92 mmol) en THF (40 mL) en atmósfera de N_2 se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et_2O , 8,07 mL, 24,21 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 18 h, calentándose lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y EtOAc , las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (columna de 25 g, EtOAc del 20 al 80 % en cHex) dio el compuesto del título (312 mg, 39 %, 2,69 mmol) como un aceite transparente. ^1H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 5,13 (1H, s), 5,09 (1H, s), 4,31 (2H, s), 1,44 (6H, s).

Intermedio G8: 4-metoxi-3-metil-butano-1,3-diol



A terc-butil-dimetil-[2-(2-metiloxiran-2-il)etoxi]silano (intermedio F2, 500 mg, 2,31 mmol) se le añadió NaOMe (0,5 M en MeOH, 11,55 mL, 5,78 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 18 h. Se añadieron EtOAc y NH₄Cl acuoso, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título (300 mg, 97 %, 2,24 mmol) como un aceite transparente. ¹H RMN (cloroformo-d, 500 MHz): δ 3,90 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,33 (1H, d, J 9,1 Hz), 3,27 (1H, d, J 9,1 Hz), 1,83 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,26 (3H, s).

Intermedio H1: 2-(5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetaldehído



Se añadió gota a gota TFA (3,00 mL, 0,5008 mmol) a una solución de 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (Ejemplo 41a, 292 mg, 0,5 mmol) en THF (4 mL) y agua (2 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 70°C durante 2,5 horas. LCMS (Método T2) Rt = 1,58 min, m/z La mezcla se concentró al vacío para eliminar el exceso de TFA y THF. Luego se recogió el residuo en agua y DCM luego se lavó con NaHCO₃ sat. ac. para inactivar el TFA residual. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El producto se usó sin purificación adicional. LCMS (Método T2) Rt = 1.58 mins, m/z 537.21 [M+H]⁺ y 569.23 [M+MeOH₂]⁺.

Ensayo HTRF

Cada reacción de HTRF de 15 µL en un Proxiplate negro de 384 pocillos (Perkin Elmer) contenía 1 nM (datos en la tabla 1b) o 10 nM (datos en la tabla 1a) de Trx-6xHis-BCL6 (dominio BCL6 BTB humano de producción propia que cubre la secuencia de aminoácidos 5-129), péptido BCOR-AF633 300 nM (RSEIISTAPSSWVPGP-Cys-AlexaFluor 633-amida, Cambridge Research Biochemical) y 0,5 nM (datos en la tabla 1b) o 1 nM (datos en la tabla 1a) anti- 6x Criptato de His-Terbium (CisBio Bioassays, Francia), en tampón de ensayo (Hepes 25 mM pH8, NaCl 100 mM, Tween20 al 0,05 %, TCEP 0,5 mM, albúmina sérica bovina al 0,05 %). Se añadieron compuestos de prueba en DMSO o DMSO solo a los pocillos usando un dispensador acústico ECHO550 (Labcyte Inc) para dar la concentración de prueba apropiada en DMSO final al 0,7% v/v. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, la placa se leyó en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) con excitación láser de 337 nm, un primer filtro de emisión APC de 665 nm y un segundo filtro de emisión de Europio de 615 nm. El % de inhibición en cada concentración se calculó normalizando la relación FRET con los controles apropiados alto (DMSO con todos los reactivos) y bajo (DMSO sin BCL6). Los IC₅₀s de los compuesto se determinaron utilizando el software GraphPad Prism 6.0 o Dotmatics (Bishops Stortford, Reino Unido) ajustando los datos normalizados a una ecuación de ajuste logístico sigmoideo de cuatro parámetros.

Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 1a y la Tabla 1b anteriores.

Ensayo NanoBRET

Se utilizó un ensayo de transferencia de energía por resonancia de nanobioluminiscencia celular (nanoBRET) (Sistema de detección Nano-Glo Promega NanoBRET, número de catálogo N1662) para detectar la inhibición de la interacción proteína-proteína correpresora BCL6-NCOR2 (SMRT). Se insertó ADN que codifica BCL6 y NCOR2 de longitud completa en los vectores pFC32K.NanoLuc y pFC14K.HaloTag (Promega) para producir proteínas de fusión marcadas con el extremo C-terminal BCL6-NanoLuc y NCOR2-HaloTag, respectivamente. Se sembraron células HEK293T (5 x 10⁵) en un matraz de cultivo de tejidos T75 y se transfeció en masa 48 horas después con Eugene 6 (Promega cat.# E2691) y 18 µg de plásmidos de ADN total que codifican BCL6-NanoLuc como donante y NCOR2-HaloTag como aceptor, en una relación de ADN donante:aceptor de 1:25. 24 horas después de la transfección, se recogieron células HEK293T y se almacenaron en nitrógeno líquido en FBS al 90% (PAN Biotech UK) y DMSO al 10%. En el momento del ensayo, los compuestos (100 nUwell) y el ligando NanoBRET 618 (10 nL de solución madre de 1 mg/mL por pocillo) se dispensaron en una placa de ensayo blanca NUNC de 384 pocillos seca (ThermoScientific NUNC cat.#10080681) utilizando la dispensación acústica Echo550 (Labcyte Inc.). Las células HEK293T transfectadas congeladas se

descongelaron, se centrifugaron y el medio de congelación se reemplazó por OptiMEM 4% FBS sin rojo fenol (Life Technology). La densidad celular se ajustó a 3×10^5 células/ml y 20 μ l (6000 células) se sembraron en cada pocillo que contenía compuestos de prueba (0,0125-50 μ M) en DMSO o DMSO solo y 0,5 μ g/mL de ligando de fluorescencia NanoBRET 618, en una concentración final de DMSO del 0,55 % v/v. Las células se incubaron durante 6 horas a 37 ° C/5% de CO₂ luego se añadió sustrato de furimazina NanoBRET (Promega) para dar una concentración final de 10 μ M. Después de una breve centrifugación, las placas se leyeron en un lector de placas Envision (Perkin Elmer) equipado con un espejo dual LUM/D600, filtros de paso de banda Lum 450/40 nm y de paso largo D605 nm, con una lectura de 0,2 segundos para determinar la relación BRET. El % de inhibición en cada concentración de prueba se calculó normalizando la relación BRET con los controles alto y bajo apropiados. Los IC₅₀s del compuesto se determinaron utilizando el software Graphpad Prism 6.0 o Dotmatics ajustando los datos normalizados a una ecuación de ajuste logístico sigmoideo de cuatro parámetros.

Los resultados obtenidos usando este ensayo se muestran en las Tablas 2a y 2b anteriores.

Ensayo de degradación de BCL6 basado en inmunofluorescencia

Los valores DC₅₀ (concentración del compuesto a la que se degrada el 50 % de la proteína BCL6 endógena) se determinaron en células SUDHL-4 (American Type Culture Collection) en un ensayo basado en inmunofluorescencia utilizando un sistema de imágenes de alto contenido InCell2200 (GE Healthcare). En resumen, se sembraron 40 μ l de células en suspensión de linfoma cultivadas en RPMI 1640-10% FBS (Sigma-Aldrich o PAN Biotech UK Ltd) en una placa Cell Carrier Ultra de 384 pocillos recubierta con fibronectina (catálogo Sigma F1141) (catálogo Perkin Elmer 6057300) en 1,2 104 células/pocillo. Después de 20 horas de cultivo celular en una incubadora de 37°C/CO₂, los compuestos se dispensaron en la placa de cultivo celular usando un dispensador acústico ECHO550 (Labcyte, Inc.), como respuesta de concentración de 8 puntos (que oscila entre 5 nM y 10 μ M) en 0,67 % de concentración final de DMSO. Las células se incubaron con el compuesto durante 2 horas a 37°C/CO₂, seguido de fijación en formaldehído al 4,5% (solución de formaldehído al 37%, catálogo Sigma F8775) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la fijación, las células se lavaron en 1xTBS (Tris Buffer Saline) usando un Power Wash 384 (Tecan Group Ltd). El bloqueo y la permeabilización celular se realizaron incubando las células fijadas durante 1 hora a temperatura ambiente en 1xTBS, 5 % de BSA, 1 % de Triton X100, seguido de tres lavados en un lavador de placas PW384. Los anticuerpos primarios y secundarios se prepararon en 1xTBS, BSA al 1%, Triton X100 al 0,2%. La expresión de BCL6 se detectó incubando las células durante 1 h 30 con anticuerpo policlonal de conejo BCL6 (Catálogo Sigma HPA004899) a 1:250, 0,8 μ g/mL, seguido de 1 hora en anticuerpo conjugado anti-Conejo Alexa 488 de pollo (Life Technology) a 1: 500. Después de la incubación en cada anticuerpo, las células se lavaron cuatro veces en 1xTBS-tween al 0,05% en un lavador de placas PW384. Finalmente, las células se incubaron durante 60 minutos con colorante RedDot2 (Biotium) de tinción nuclear a 0,5 veces la concentración madre en 1xTBS. La expresión de BCL6 en ausencia o presencia del compuesto se detectó en InCell2200 con un objetivo de 20x y se cuantificó en la estación de trabajo InCell Analyzer 3.7.2 (GE Healthcare). El % de respuesta en cada concentración se calculó normalizando la expresión de BCL6 en presencia del compuesto con los controles apropiados alto (DMSO) y bajo (DMSO con CCT369260 7 μ M). Los DC₅₀ compuestos se determinaron utilizando el software GraphPad Prism 6.0 o Dotmatics (Bishops Stortford, Reino Unido) ajustando los datos normalizados a una ecuación de ajuste logístico sigmoidal de cuatro parámetros.

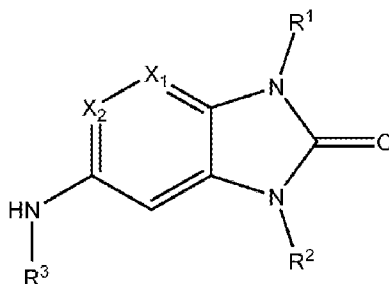
Ensayo de proliferación celular de 14 días.

Se sembraron células SU-DHL-4 en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 2000 células/pocillo en medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) suplementado con FBS al 10% (Gibco). Los compuestos se dispensaron inicialmente en placas con fondo en U de 96 pocillos utilizando un dispensador acústico Echo 550 (Labcyte Inc.), luego se diluyeron en medio RPMI-1640 y se transfirieron a las células. Las células se trataron con 8 concentraciones de compuesto por duplicado, que oscilaban entre 1 nM y 10 μ M, en una concentración final de DMSO del 0,1% y un volumen final de 100 μ l. Las células se incubaron con el compuesto durante 14 días, realizándose cambios de medio en los días 3, 7 y 10 de la siguiente manera: se prepararon placas de cultivo celular nuevas de 96 pocillos que contenían 100 μ l de medio más compuesto en las concentraciones de ensayo (se usaron placas blancas el día 10 para optimizar la medición de luminiscencia). Las placas de ensayo que contenían células se agitaron para mezclar y se contó la densidad celular en un pocillo de control utilizando un contador de células Coulter Z2 (Beckman Coulter). Se calculó el volumen de medio que contenía 2000 células en el pocillo de control y este volumen de células se transfirió de cada pocillo de las placas de ensayo al pocillo correspondiente de las placas nuevas que contenían el compuesto. Después de 14 días, se añadió reactivo CellTiter Glo (Promega) al medio en cada pocillo de la placa de ensayo en una relación de 1:2, se mezcló en un agitador de placas y luego se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La luminiscencia se midió usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer) y se calculó la luminiscencia relativa a cada concentración de compuesto, en comparación con DMSO solo. Los GI₅₀ se determinaron utilizando un ajuste de curva de 4 parámetros en Dotmatics (Bishops Stortford, Reino Unido).

Aunque en el presente documento se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines de referencia e ilustración, para un experto en la técnica resultarán evidentes diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se muestra a continuación:



Fórmula(I)

5 en donde:

X_1 se selecciona de N o CR^a , en donde R^a se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, halógeno, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, nitro, ciano o NR^bR^c , en donde R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

10 X_2 se selecciona de N o CR^d , en donde R^d se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

R^1 es un grupo de la fórmula:



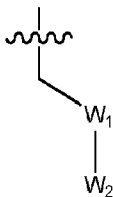
en donde:

L está ausente o es (1-2C)alquileo; y

15 Z es (1-6C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 7 miembros; en donde Z está opcionalmente además sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, (1-2C)aminoalquilo, ciano, hidroxilo, NR^gR^h u OR^g ; en donde R^g y R^h se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

R^2 se selecciona de:

20 (i) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

25 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o NR^iR^k , en donde R^i y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

30 R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)R^l$, SO_2R^l , $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_2 está ausente o se selecciona de O, $N(R^n)$, S, SO , SO_2 , $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$, $N(R^n)C(O)$, $S(O)_2N(R^n)$, o $N(R^n)SO_2$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

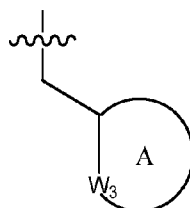
10 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquiniilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, amino, ciano, nitro, hidroxilo, $C(O)R^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $C(O)N(R^o)R^p$, $NR^oC(O)R^p$, en donde R^o y R^p se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , $-C(O)NR^q$, NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

o R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo; o

20

(ii) un grupo de la fórmula:



en donde:



denota el punto de unión;

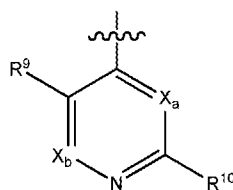
25 el anillo A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, hidroxilo, ciano o (1-2C)alcoxi;

W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)hidroxialquilo, $-C(O)-CH_3$ o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-4C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, ciclopropilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, $-C(O)OR^{ac}$, $-NR^{ac}R^{ad}$, fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

30

R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

35 en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

5 R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

10 Y_3 está ausente o es O, $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, SO, SO_2 , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), N(R^s)C(O)N(R^t), N(R^s)C(O)O, OC(O)N(R^s), $S(O)_2N(R^s)$, N(R^s) SO_2 , en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

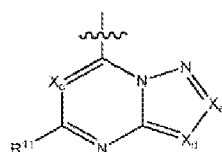


20 en donde:

L_Z está ausente o es un (C1-5)alquilenio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo u oxo; y

25 W_Z es arilo, heteroarilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros, carbociclilo de 3 a 6 miembros, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, C(O)OR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y en donde cada arilo, heteroarilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros o carbociclilo de 3 a 6 miembros es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, amino, ciano o hidroxilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

30

en donde:



denota el punto de unión;

X_c , X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

35 R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

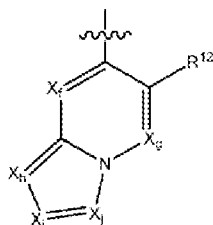


en donde:

40 Y_5 está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^w), N(R^w)C(O), N(R^w)C(O)N(R^x), N(R^w)C(O)O, OC(O)N(R^w), $S(O)_2N(R^w)$, N(R^w) SO_2 , en donde R^w y R^x se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, (1-4C)hidroxialquilo, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:



denota el punto de unión;

R¹² se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, CH₂F, CF₂H o CF₃;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR¹³, en donde R¹³ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

X_h, X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR¹⁴, en donde R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi;

con la condición de que:

(i) cuando R³ es un grupo de Fórmula B, no más de dos de X_c, X_d y X_e son nitrógeno; y

(ii) cuando R³ es un grupo de Fórmula C, no más de tres de X_f, X_g, X_b, X_i y X_j son nitrógeno.

2. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X₁ se selecciona de N o CR^a, en donde R^a se selecciona de hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, hidroxilo, OCH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCF₃, acetileno, ciano o NH₂.

3. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde X₂ se selecciona de N o CH.

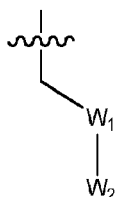
4. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X₁ es CH y X₂ es CH.

5. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ se selecciona de (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; en donde cada (1-6C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, (1-2C)aminoalquilo, ciano, hidroxilo o NH₂.

6. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ es (1-4C)alquilo.

7. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R² se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

denota el punto de unión;

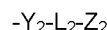
5 W_1 se selecciona de CR^4R^5 o $C(O)$, en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o amino; o

R^4 y R^5 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico de 3-6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, fluoro, cloro, OCH_3 , amino, ciano o hidroxilo;

10 W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(H)CH_3$, $CR^6R^7R^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano o (1-2C)alcoxi;

R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



15 en donde:

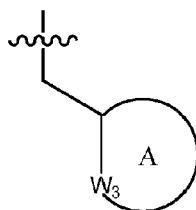
Y_2 está ausente o se selecciona de O, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R^n)$ o $N(R^n)C(O)$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L_2 está ausente o es (1-2C)alquilenilo; y

20 Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquilenilo, (2-4C)alquiniilo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano, nitro o hidroxilo; y

R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-C(O)OR^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

25 (ii) un grupo de la fórmula:



en donde:



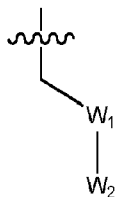
denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

30 W_3 se selecciona de NR^{100} o $CR^{101}R^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-C(O)OR^{ab}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} y R^{102} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H , CF_3 , $-C(O)OR^{ac}$ o $NR^{ac}R^{ad}$, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo.

35 8. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 se selecciona de:

(i) un grupo de la fórmula:



en donde:

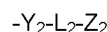
denota el punto de unión;

- 5 W_1 se selecciona de CHR^4 o $\text{C}(\text{O})$, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F , CF_2H o amino;

W_2 se selecciona de ciano, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$ o NR^lR^m , en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo, y en donde:

R^6 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, amino, ciano, (1-2C)alcoxi, CH_2F o CF_2H ;

- 10 R^7 se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo, fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi o un grupo de la fórmula:



en donde:

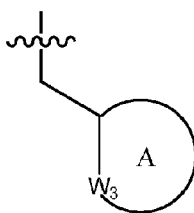
- 15 Y_2 está ausente o se selecciona de O, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^n)$ o $\text{N}(\text{R}^n)\text{C}(\text{O})$, en donde R^n se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; L_2 está ausente o es (1-2C)alquileo; y

Z_2 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, (2-4C)alquileo, (2-4C)alquileo, fenilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde Z_2 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, (1-2C)alcoxi, (1-2C)alquilamino, amino, ciano o hidroxilo; y

- 20 R^8 se selecciona de (1-2C)alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^q$, OR^q , NR^qR^r , fenilo o un heteroarilo de 5 miembros, en donde R^q y R^r se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo; o

R^6 y R^7 pueden enlazarse de manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, Forman un anillo carbocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico de 4-6 miembros; o

(ii) un grupo de la fórmula:



- 25 en donde:

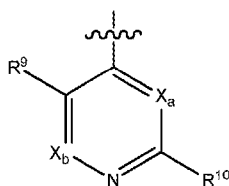
denota el punto de unión;

el anillo A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo de 5 miembros;

- 30 W_3 se selecciona de NR^{100} o $\text{CR}^{101}\text{R}^{102}$, en donde R^{100} se selecciona de hidrógeno, (1-2C)alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ab}}$, en donde R^{ab} es (1-2C)alquilo, R^{101} se selecciona de hidrógeno o metilo y R^{102} se selecciona de (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ac}}$ o $\text{NR}^{\text{ac}}\text{R}^{\text{ad}}$, y en donde R^{ac} y R^{ad} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (1-2C)alquilo.

9. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^3 se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:



denota el punto de unión;

5 X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



en donde:

Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde q_1 es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O), S(O)₂N(R^s) o N(R^s)SO₂, en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

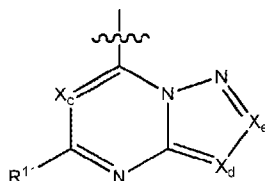


en donde:

L_Z está ausente o es un (1-3C)alquileo; y

25 W_Z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, C(O)OR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb} en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

en donde:



denota el punto de unión;

30 X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino o un grupo de la fórmula:



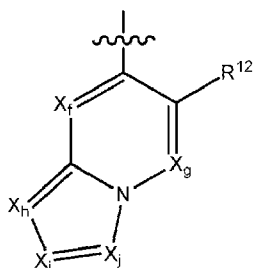
en donde:

- 5 Y₅ está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) o S(O)₂N(R^w), en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

Z₅ es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterocíclico; en donde Z₅ es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo,

- 10 (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxilo, carbamilo, sulfamilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo;

iii) un grupo de Fórmula C que se muestra a continuación:



Fórmula C

en donde:

- 15  denota el punto de unión;

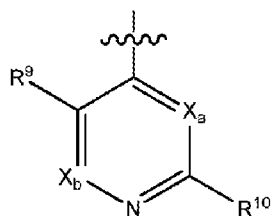
R¹² se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alquino, CH₂F, CF₂H o CF₃;

X_f y X_g se seleccionan independientemente de N o CR¹³, en donde R¹³ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, CH₂F, CF₂H o CF₃;

- 20 X_h, X_i y X_j se seleccionan independientemente de N o CR¹⁴, en donde R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalquilo o (1-2C)haloalcoxi.

10. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R³ se selecciona de:

i) un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

- 25 en donde:



denota el punto de unión;

X_a y X_b se seleccionan independientemente de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, (1-2C)alquilo, (1-2C)alcoxi, ciano, nitro, acetilenilo, CH_2F , CF_2H o CF_3 ;

- 5 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:



en donde:

- 10 Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$ (donde $q1$ es 0, 1 o 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^s), N(R^s)C(O) o S(O)₂N(R^s), en donde R^s y R^t se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 15 Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo de 4 a 11 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-4C)alquilo, (3-6C)cicloalquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, C(O)NR^uR^v, NR^uR^v u OR^u, en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o (3-6C)cicloalquilo; y/o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:

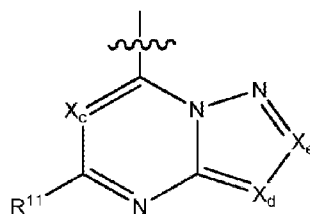


en donde:

- 20 L_Z está ausente o es un (C1-5)alquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo u oxo; y

W_Z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-4C)alcoxi, C(O)R^{xa}, C(O)OR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} o NR^{xa}R^{xb}, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o (1-4C)alquilo;

ii) un grupo de Fórmula B que se muestra a continuación:



Fórmula B

25

en donde:



denota el punto de unión;

X_c, X_d y X_e se seleccionan independientemente de N, CH, CF, CCl, C-CN o CCH₃;

- 30 R^{11} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano, nitro, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquinilo o un grupo de la fórmula:

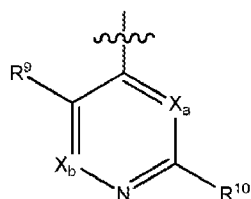


en donde:

Y_5 está ausente o es O, N(R^w), C(O), C(O)O, C(O)N(R^w) o S(O)₂N(R^w), en donde R^w se selecciona de hidrógeno o (1-4C)alquilo; y

- 35 Z_5 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-8C)cicloalquilo, (3-8C)cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo; en donde Z_5 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, NR^yR^z, OR^y, en donde R^y y R^z se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, (1-4C)alquilo o ciclopropil.

11. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^3 es un grupo de Fórmula A que se muestra a continuación:



Fórmula A

en donde:

5 denota el punto de unión;

X_a es CH o N;

X_b se selecciona de N o CR^{x1} , en donde R^{x1} se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, OCH_3 , ciano o acetilenilo;

R^9 se selecciona de cloro o ciano;

10 R^{10} se selecciona de hidrógeno, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)haloalcoxi, ciano o un grupo de la fórmula:



en donde:

15 Y_3 está ausente o es $N(R^s)(CH_2)_{q1}$ (donde q_1 es 0 o 1), $C(O)$, $C(O)O$ o $C(O)N(R^s)$, en donde R^s se selecciona de hidrógeno o metilo; y

Z_3 es hidrógeno, (1-6C)alquilo, arilo, (3-6C)cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 9 miembros; en donde Z_3 es opcionalmente sustituido además por uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, (1-3C)alquilo, ciclopropilo, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, amino, ciano, hidroxilo, amido, carboxi, $C(O)NR^uR^v$, NR^uR^v u OR^u , en donde R^u y R^v se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo; o Z^3 es opcionalmente además sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

L_Z está ausente o es un (1-3C)alquilenilo; y

25 W_Z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, halo, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)haloalcoxi, ciano, hidroxilo, (1-2C)alcoxi, $C(O)R^{xa}$, $C(O)OR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ o $NR^{xa}R^{xb}$, en donde R^{xa} y R^{xb} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo.

12. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de uno de los siguientes:

6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;

2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;

30 ácido 6-cloro-5-ciano-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxílico;

6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[[1-metil-2-oxo-3-[(3S)-3-pirazol-1-ilbutil]bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida;

ácido 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxi-3-metil-butil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;

6-cloro-5-ciano-N-metil-4-[(1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;

35 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;

7-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;

- 2-cloro-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
 2-bromo-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
 2-cloro-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-6-metil-piridin-3-carbonitrilo;
- 5 5-[(2,5-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
 5-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona;
 7-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
 4-cloro-6-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirimidin-5-carbonitrilo;
 5-[(2,3-dicloro-4-piridil)amino]-3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 10 3-fluoro-7-[(3-(2-hidroxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de metilo;
 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
- 15 6-cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de isopropilo;
 6-cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxilato de etilo;
 ácido 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxílico;
 3-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-propanoato de metilo;
- 20 4-[6-[(5-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
 6-Cloro-5-ciano-4-[[3-[(3R)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida;
 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
 (2S)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- 25 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(metilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
 4-[6-[[6-(but-3-inilcarbamoil)-2-cloro-3-ciano-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
 4-[6-[[2-cloro-3-ciano-6-(dimetilcarbamoil)-4-piridil]amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metil-butanoato de metilo;
- 30 6-Cloro-5-ciano-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)amino]piridin-2-carboxamida;
 7-[[3-(4-metoxi-3-metil-4-oxo-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo;
 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-hidroxi-butanoato de metilo;
 2-Cloro-4-[[3-(2,3-dihidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 35 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-metoxi-butanoato de metilo;
 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-etoxi-butanoato de metilo;
 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
 metilo 4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-2-(ciclopropilmetoxi)butanoato;
 2-cloro-4-[[3-(2-hidroxi-3-pirazol-1-il-propil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 40 2-cloro-4-[[3-(2-cianobutil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;

- 2-cloro-4-[[3-[(3S)-3-hidroxibutil]-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-3-carbonitrilo;
- 2-[[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo;
- (2R)-2-amino-4-[6-[(2-cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]butanoato de metilo;
- N-[3-[6-[(2-Cloro-3-ciano-4-piridil)amino]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-1-metil-propil]acetamida;
- 5 5-Cloro-N-etil-4-[[3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-2-oxo-bencimidazol-5-il]amino]piridin-2-carboxamida;
- 5-[[5-Cloro-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-1-metil-bencimidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 25 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3,5-dihidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-mentilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 30 5-((5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4-cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-metilpirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 45 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 5-((5-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-(2-(1-hidroxiciclobutil)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(metilsulfonil)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(3-oxopentil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-((2-metiltetrahidrofuran-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 10 2-((6-((2-cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo;
- 5-((6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- 15 5-((5-cloro-2-(piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(isopropilamino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 5-((5-cloro-2-(etil(metil)amino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-(2,2-dimetil-6-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etil-3-metiloxazolidin-2-ona;
- 35 5-((6-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona;
- 5-((6-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-etiloxazolidin-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-6-fluoro-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 45 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 5-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2S,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2R,6R)-2-ciclopropil-6-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-bromo-5-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-((5-etil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 10 4-cloro-6-((6-fluoro-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-((5-etil-3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((6-fluoro-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 15 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilpentil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-5-((2,5,6-tricloropirimidin-4-il)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- (R)-6-cloro-5-ciano-4-((3-(3-metoxibutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-N-metilpicolinamida;
- 20 4-((3-(3-acetamido-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-6-cloro-5-ciano-N-metilpicolinamida;
- 5-((5,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-etil-2-idroxiciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 25 2-cloro-4-((3-(((1S,2S)-2-idroxi-2-metilciclopentil)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-idroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((4-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-3-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(2-(dimetilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 40 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;

- (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(((2R,4S)-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5 2-cloro-4-((3-(3-(etilamino)butil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilhex-5-in-1-il)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-4-metoxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 10 2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-2,3-dimetilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3,4-dimetilpentil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-(2-(trifluorometil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((3-bromopiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((3-cloropiridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 (S)-5-((5-cloro-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- (S)-7-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo;
- 30 2-cloro-4-((1-metil-3-(2-(2-metiloxiran-2-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((3-(2-(3,5-dimetil-2-oxooxazolidin-5-il)etil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 2-cloro-4-((1-metil-3-((5-metil-2-oxooxazolidin-4-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 35 (S)-5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1-metil-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 5-((5-cloro-2-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida;
- (R)-2-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- (S)-2-cloro-4-((3-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)nicotinonitrilo;
- 15 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 5-((5-cloro-2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 25 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-((1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 30 5-((5-cloro-2-((3aR,7aS)-octahidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 6-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(8,8-difluoro-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-azaadamantan-2-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 4-cloro-6-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-1,3-bis(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 45 5-((5-cloro-2-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;

- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-3,5-dimetilazepan-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5 5-((5-cloro-2-(3-fenilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 10 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 15 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-(2-morfolinoetil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 20 (E)-4-(5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)but-2-enoato de etilo;
- 5-((5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-[[5-cloro-2-[(3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetil-1-piperidil]pirimidin-4-il]amino]-1-(2-hidroxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)bencimidazol-2-ona;
- 25 5-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 30 1-(5-cloro-4-((3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)piperidin-3-carbonitrilo;
- 5-((5-cloro-2-(4-(morfolinometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(3-(morfolinometil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 35 5-((5-cloro-2-(2-metil-2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 40 5-((5-cloro-2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((5-cloro-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona;
- 5-((2-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona; o
- 45 5-((5-cloro-2-(2-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para uso en el tratamiento del cáncer; preferiblemente en donde dicho cáncer es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o carcinomas de células escamosas (SCC) de cabeza y cuello, esófago, pulmón u ovario.