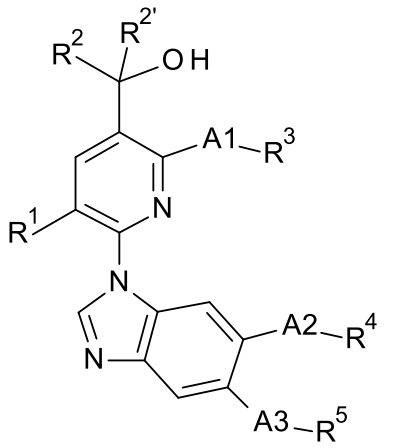
NUEVOS DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL PIRIDINA

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para el tratamiento y/o la profilaxis en un mamífero y, en particular, a compuestos que modulan la actividad de SIK.

La invención se refiere, en particular, a un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, ciclopropilo, haloalquilo y alcoxialquilo;

A1 es -O-, -NR^6-, -(C=O)- o un enlace;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^3 es hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo o cicloalquilalquilo, en donde heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo y cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; si A1 es -(C=O)-, R^3 también puede ser haloalquilamino;

cada R^7 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilamino, alquilo, aminocarbonilo, amino, ciano, cicloalquilamino, haloalquilo, halocicloalquilo, halógeno, heteroarilo, hidroxicarbonilamino, alcoxialquilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonimidoílo, aminocarbonilo, hidroxi, cicloalquilalquilo, haloalcoxi, heterocicloalquilo y cicloalquilo;

A2 es -O-, -NH- o un enlace;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, dialquilaminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; en donde arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; s+.i A2 es un enlace, R^4 también puede ser halógeno o ciano;

cada R^8 se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo y alcoxiheterocicloalquilalquilo;

A3 es -O-, -NR^{10}- o un enlace;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde cicloalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^9; si A3 es un enlace, R^5 también puede ser halógeno o ciano;

cada R^9 se selecciona independientemente de alcoxi, halógeno, dialquilaminocarbonilo, alquilo, alcoxialcoxi, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alcoxiheterocicloalquilcarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterocicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxi, hidroxialquilo, alquilheterocicloalquilo, (haloalquil)cicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilsulfonilo, (alquil)heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquiloxi, heterocicloalquilheterocicloalquilo, CH_3-O-(CH_2-CH_2-O)$_n$-, alquilaminocarbonilo y ciano; en donde n se selecciona independientemente de 5, 6, 7, 8 y 9; y

R^{10} es hidrógeno o alquilcarbonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las quinasas inducibles por sal (SIK) pertenecen a una subfamilia de proteínas quinasas activadas por AMP (AMPK) denominadas quinasas relacionadas con AMPK. Hay tres miembros, denominados SIK1, SIK2 y SIK3, que se expresan ampliamente. Su función biológica principal es modificar la expresión génica mediante el control de la fosforilación y la localización subcelular de dos clases clave de factores reguladores transcripcionales:

CRTC (coactivadores transcripcionales regulados por cAMP) y HDAC (histonas desacetilasas) de clase IIa. De hecho, en estado basal, tanto los CRTC como las HDAC son fosforilados por las quinasas SIK y secuestrados en el citoplasma a través de interacciones con sus chaperonas citoplasmáticas 14-3-3. En respuesta a señales extracelulares que generalmente aumentan los niveles intracelulares de cAMP, se inhibe la actividad de las quinasas SIK, los CRTC y las HDAC ya no se fosforilan y, por lo tanto, se liberan de 14-3-3. Por lo tanto, pueden translocarse al núcleo y regular la expresión génica (analizado en Wein *et al.*, Trends Endocrinol Metab. octubre de 2018;29(10):723-735).

En los macrófagos, la inhibición de las quinasas SIK conduce a 1) el transporte de CRTC3 al núcleo y al aumento de la transcripción de IL-10; y 2) la translocación de HDAC4/5 al núcleo y la posterior desacetilación de NF-κB que da como resultado una transcripción disminuida de citocinas proinflamatorias (Clark *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 16 de octubre de 2012;109(42):16986 -91).

Los macrófagos son fundamentales para mantener la homeostasis de los tejidos, mediar en la inflamación y promover la resolución de la inflamación. Para lograr esta diversidad de funciones, los macrófagos tienen la capacidad de “polarizarse” de manera diferente en respuesta a las señales del entorno. Los dos fenotipos extremos a lo largo de su continuo de estado de activación son los “M1” o “macrófagos proinflamatorios” y los “M2” o “macrófagos prorresolución”.

Sorprendentemente, la inhibición de las quinasas SIK intracelulares anula estas señales de polarización de macrófagos extracelulares y las empuja hacia un fenotipo de prorresolución. Esto viene con un aumento de IL-10 (al interferir con la vía SIK-CRTC3) y una disminución concomitante de TNF-α, IL-12 e IL-6 (al interferir con la vía SIK-HDAC4/5 y NF-κB). Los altos niveles de IL-10 y los bajos niveles de citocinas proinflamatorias tras la inhibición de SIK promoverán la resolución de la inflamación. La exploración de la vía SIK se describió inicialmente en macrófagos (Clark *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 16 de octubre de 2012;109(42):16986-91) y células dendríticas (Sundberg *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 26 de agosto de 2014;111(34):12468-73) y el potencial terapéutico de los inhibidores de pan-SIK se confirmó en un modelo de exposición a LPS (lipopolisacárido) de ratón (Sundberg *et al.*, ACS Chem Biol. 19 de agosto de 2016;11(8):2105-11) y en modelos de colitis (Fu *et al.*, Inflamm Bowel Dis. 20 de octubre de 2021;27(11):1821-1831). Desde entonces, se demostró que las SIK juegan un papel importante en las funciones de varias células inmunitarias, incluso los

mastocitos (Darling *et al.*, J Biol Chem. enero-junio de 2021; 296: 100428). Es importante destacar que SIK1 se expresa de manera deficiente en macrófagos y una forma de realización de la invención son los inhibidores de SIK2/3 que evitan SIK1, por lo que limitan las toxicidades potenciales relacionadas con SIK1.

Los inhibidores de SIK tienen un alto potencial terapéutico en enfermedades que 1) se caracterizan por la afluencia de macrófagos proinflamatorios en los tejidos y la alteración de la homeostasis y cicatrización de los tejidos, o 2) donde los tratamientos anti-TNF son beneficiosos (parcial o completamente) o con niveles insuficientes de la IL10. Las enfermedades con una firma de macrófagos inflamatorios son, por ejemplo, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, NASH, colangitis esclerosante primaria, vasculitis de células gigantes y enfermedades inflamatorias intestinales (“IBD”), ateroesclerosis, diabetes tipo 2 y glomerulonefritis.

Las enfermedades con un vínculo comprobado con IL-10 y TNF-α son las IBD. Las alteraciones genéticas que reducen la función de IL-10 (tales como los SNP en IL-10 o su receptor) se asocian con un mayor riesgo de IBD en seres humanos. Además, los tratamientos anti-TNF tienen éxito, pero solo un subconjunto de pacientes con IBD responde y gran parte de esta capacidad de respuesta limitada se pierde con el tiempo. El efecto doble descrito de los inhibidores de SIK (aumento de IL-10 y disminución de TNF-α) los hace particularmente pertinentes para el tratamiento de IBD.

Las tres isoformas de la quinasa SIK se expresan ampliamente en los tejidos humanos, con la expresión más alta observada en la piel y los tejidos adiposos para SIK1, el tejido adiposo para SIK2 y los testículos y el cerebro para SIK3. De manera similar a su función en los macrófagos, las SIK en estas células fosforilan los CRTC y las HDCA de clase II en respuesta a señales extracelulares, que posteriormente cambian la expresión de varios factores celulares.

Además de sus funciones fisiológicas, los informes relacionaron la desregulación de la expresión de SIK con algunas enfermedades. Por ejemplo, SIK2 se describió como un locus de riesgo para la colangitis esclerosante primaria, una enfermedad fibrótica asociada regularmente con IBD. Además, la expresión de SIK2 y SIK3 es mayor en los cánceres de ovario y próstata y se correlaciona con una supervivencia deficiente (Miranda *et al.*, Cancer Cell. 8 de agosto de 2016;30(2):273-289; Bon *et al.*, Mol Cancer Res. abril de 2015;13(4):620-635).

En la actualidad, muchas enfermedades causadas por la desregulación del sistema inmunitario innato carecen de tratamientos eficaces y existe una gran necesidad médica no satisfecha de nuevos tratamientos. La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores altamente activos de SIK para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias. Además de la inflamación, las enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, los inhibidores de SIK también pueden tener una relevancia potencial en cáncer, enfermedades metabólicas, enfermedades de desregulación de la densidad ósea, enfermedades relacionadas con la pigmentación o cosmetología, enfermedades fibróticas y trastornos depresivos.

En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, particularmente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, y más particularmente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquil C1-C8 de cadena lineal y cadena ramificada incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, particularmente metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo. Los ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo. Metilo, etilo, propilo y butilo, como isobutilo, son ejemplos particulares adicionales de “alquilo” en el compuesto de fórmula (I).

El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un anillo de cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y particularmente un anillo de cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos particulares de “cicloalquilo” son ciclopropilo y ciclobutilo.

El término “heterocicloalquilo”, solo o en combinación, indica un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados monovalentes de 4 a 12 átomos del anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo que se seleccionan de N, O y S, en donde los átomos del anillo restantes son carbono. Bicíclico significa que consiste en dos ciclos que tienen uno o dos átomos del anillo en común. “Heterocicloalquilo” puede comprender un grupo carbonilo, en donde el carbono es parte del sistema de anillos. El sistema de anillos puede estar unido al compuesto restante a través de un átomo seleccionado de C, N, S y O, en particular, a través de un átomo de N (“N-heterocicloalquilo”). Los ejemplos de “heterocicloalquilo” incluyen, entre otros,

morfolino, morfolin-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidinilo, 1-piperidilo, 4-piperidilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, azetidinilo, azetidin-1-ilo, [3-oxo-piperazin-1-ilo], (1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-ilo), (4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo), (3-oxo-1,5,6,8-tetrahidrooxazolo[3,4-a]pirazin-7-ilo), [rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-ilo], [rac-(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-ilo], (4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo), (4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-ilo), (2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-ilo), 3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-ilo), (5-azaespiro[2.4]heptan-5-ilo), (2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo), 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-ilo, (3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo), 2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-ilo, (2-oxo-1-piperidilo), (2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-ilo), pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirimidin-4-ilo, morfolinoetilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilo, oxetan-3-ilo, (2-oxo-1-piperidilo), 2-oxo-4-piperidilo, 5-oxo-pirrolidin-3-ilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilo, (7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilo), [rac-(4aS,7aR)-4-metil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-ilo], 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazin-3-ilo, 5,6-dihidropirrolo[2,3-c]piridazin-7-ilo, 7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-ilo, 5,6-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo, 6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo y [rac-(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-ilo]. Los ejemplos particulares de “heterocicloalquilo” son pirrolidin-1-ilo y pirrolidin-3-ilo. En una forma de realización particular, el heterocicloalquilo es “N-heterocicloalquilo”.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación, significa un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos aromáticos con 5 a 12 átomos del anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de N, O y S, en donde los átomos del anillo restantes son carbono. El sistema de anillos puede estar unido al compuesto restante a través de un átomo seleccionado de C, N, S y O, en particular, a través de un átomo de N (“N-heteroarilo”). Los ejemplos de heteroarilo incluyen, entre otros, pirazolilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, piridinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridazinilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazinilo, pirazin-2-ilo, isoxazolilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, oxazolilo, 2-oxazol-5-ilo, 2-oxo-3-imidazol-1-ilo, pirimidinilo, pirimidin-5-ilo, benzotriazolilo, 1H-benzotriazol-4-ilo, furanilo, furilo, 2-furilo, 3-furilo, [6-oxo-1H-piridazin-5-ilo], triazolilo, triazol-1-ilo, triazol-2-ilo, triazol-3-ilo, 2-oxo-4-piridilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, (1,3,4-oxadiazol-2-ilo), (1,3,4-tiadiazol-2-ilo), (1,2,4-triazin-3-ilo), 2-oxo-pirimidin-4-ilo, (1-metil-2-oxo-3-piridilo) y (2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-ilo). Los ejemplos particulares de “heteroarilo” son pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridazin-3-ilo y pirimidin-5-ilo. En una forma de realización particular, el heteroarilo es

“N-heteroarilo”.

El término “arilo” indica un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos carbocíclicos aromáticos monovalentes que comprende de 6 a 10 átomos del anillo de carbono. Los ejemplos de porciones arilo incluyen fenilo y naftilo. Un ejemplo particular de arilo es fenilo.

El término “alcoxi” o “alquiloxi”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O- en la que el término “alquilo” tiene el significado otorgado anteriormente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi. Los ejemplos particulares de “alcoxi” son metoxi y etoxi.

El término “oxi”, solo o en combinación, significa el grupo -O-.

El término “oxo”, solo o en combinación, significa el grupo =O.

Los términos “halógeno” o “halo”, solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo y, particularmente, flúor, cloro o bromo y, más particularmente, flúor. El término “halo”, en combinación con otro grupo, indica la sustitución de dicho grupo con al menos un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a cuatro halógenos, es decir, uno, dos, tres o cuatro halógenos.

El término “haloalquilo”, solo o en combinación, indica un grupo alquilo sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a tres halógenos, más particularmente dos a tres halógenos. Los “haloalquilo” particulares son fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo y trifluoroetilo.

El término “haloalcoxi”, solo o en combinación, indica un grupo alcoxi sustituido con al menos un halógeno, particularmente sustituido con uno a cinco halógenos, particularmente uno a tres halógenos. Los “haloalcoxi” particulares son fluorometoxi, fluoroetoxi y fluoropropiloxi.

Los términos “hidroxilo” e “hidroxi”, solos o en combinación, significan el grupo -OH.

El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término “amino”, solo o en combinación, significa el grupo amino primario ($-NH_2$), el grupo amino secundario (-NH-) o el grupo amino terciario (-N-).

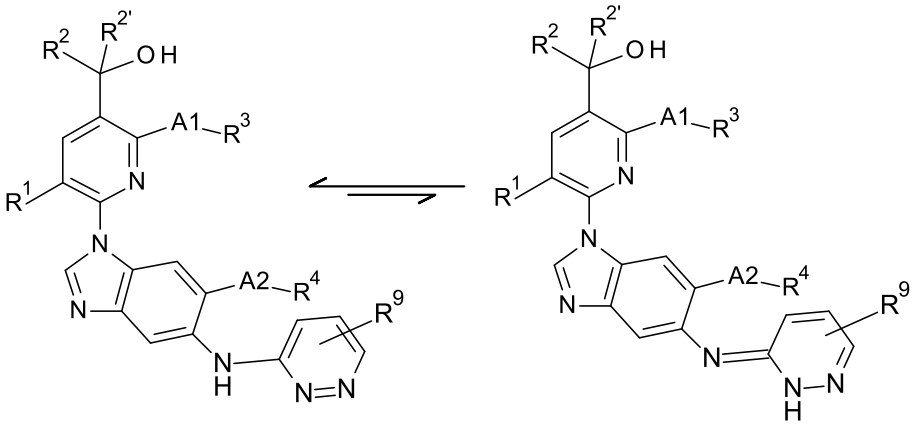
El término “alquilamino” es un grupo alquilo ligado a un grupo -NH-. El término “dialquilamino” indica dos grupos alquilo ligados a un átomo de -N-.

El término “sulfonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -SO_2-.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo inconvenientes. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, particularmente, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína. Además, estas sales se pueden preparar al agregar una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina. El compuesto de fórmula (I) también puede estar presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metansulfónico.

Existen formas tautoméricas, es decir, isómeros estructurales que se interconvierten con el compuesto de fórmula (I), en particular, en solución.

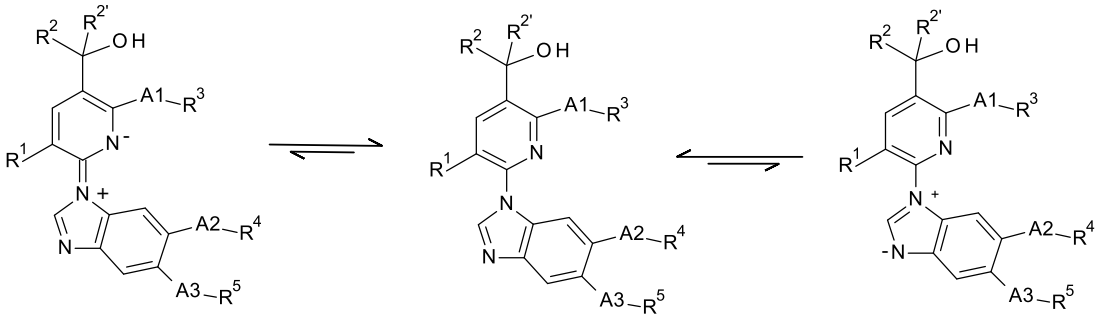
Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) en donde A3 es -NH- y R5 es piridazin-3-ilo, está en equilibrio tautomérico con su forma tautomérica (I’).



(I) **(I')**

También pueden existir otras formas tautoméricas del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) puede estar representado por diferentes estructuras mesoméricas, tales como, por ejemplo:



Si uno de los materiales de inicio o compuestos de fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o que son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores adecuados (como se describe, *por ejemplo,* en “Protective Groups in Organic Chemistry” por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.ª Ed., 1999, Wiley, Nueva York) antes de la etapa crítica, mediante la aplicación de métodos conocidos en la técnica. Tales grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior de la síntesis mediante métodos estándar descritos en la literatura. Los ejemplos de grupos protectores son ter-butoxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), 2-trimetilsililetil carbamato (Teoc), carbobenciloxi (Cbz) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz).

El compuesto de fórmula (I) puede contener varios centros asimétricos y puede

estar presente en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

La expresión “átomo de carbono asimétrico” significa un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, un átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración “R” o “S”.

Asimismo, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes, al igual que sus solvatos, cuando sea aplicable, del compuesto de fórmula (I).

Si se desea, se pueden separar mezclas racémicas del compuesto de la invención de modo que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

En las formas de realización, donde se proporciona un enantiómero ópticamente puro, enantiómero ópticamente puro significa que el compuesto contiene >90 % del isómero deseado en peso, particularmente >95 % del isómero deseado en peso, o más particularmente >99 % del isómero deseado en peso, dicho porcentaje en peso en función del peso total del isómero del compuesto. Un compuesto quiralmente puro o quiralmente enriquecido se puede preparar mediante síntesis quiralmente selectiva o mediante separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros se puede llevar a cabo en el producto final o, de manera alternativa, en un intermediario adecuado.

Además, la invención incluye todos los sustituyentes en su correspondiente forma deuterada, cuando sea aplicable, del compuesto de fórmula (I).

Además, la invención incluye todos los sustituyentes en su correspondiente forma tritiada, cuando sea aplicable, del compuesto de fórmula (I).

Una cierta forma de realización de la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos un sustituyente comprende al menos un radioisótopo. Los ejemplos

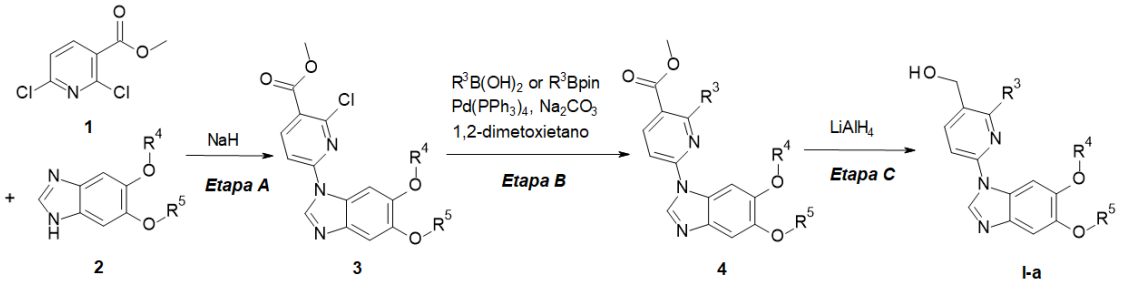
particulares de radioisótopos son 2H, 3H, 13C, 14C y 18F.

Esquemas de síntesis generales

La síntesis del compuesto de fórmula (I) puede lograrse, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos no exhaustivos descritos a continuación en los esquemas generales 1-11. En algunos casos, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar y las etapas individuales de los diferentes esquemas se pueden combinar de diferentes maneras, como se divulga en la presente y de acuerdo con el conocimiento general común. En general, las condiciones de reacción proporcionadas a continuación y las condiciones de reacción pueden modificarse adicionalmente en algunos casos de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente y de acuerdo con el conocimiento general común.

Esquema 1

En el esquema 1, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-a). El compuesto de fórmula (I-a) es un compuesto de fórmula (I), en donde cada uno de A1 es un enlace; A2 es -O-; A3 es -O-; R^1 es hidrógeno; R^2 y $R^{2'}$ son ambos hidrógeno; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es alquilo; R^5 es alquilo; cada R^7 se selecciona independientemente de alcoxi y halógeno.



Etapa A: El metil 2,6-dicloronicotinato **1** se puede hacer reaccionar con un benzimidazol 5,6-disustituido **2** en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, NaH en un solvente polar, tal como DMF o DMSO a alrededor de 0 °C para obtener el intermediario **3**.

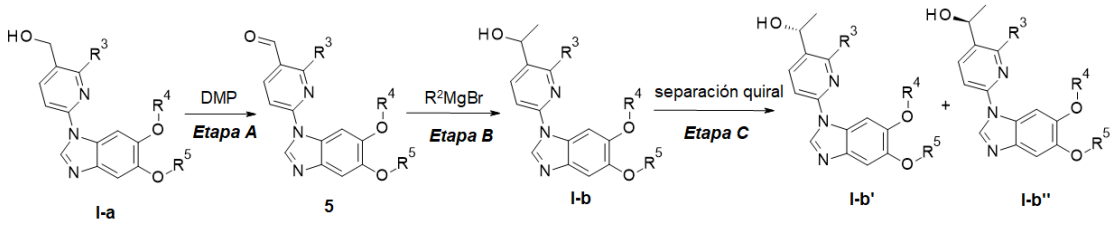
Etapa B: El intermediario **3** puede someterse a una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio (Suzuki-Miyaura) con un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, el correspondiente ácido arilborónico o aril pinacol borano, $Pd(PPh_3)_4$ catalítico u otros

catalizadores de Pd adecuados en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Na_2CO_3 y en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, DME mientras se calienta (por ejemplo, microondas MW a 120 °C) para obtener el intermediario **4**.

Etapa C: El éster de **4** se puede reducir al alcohol correspondiente mediante el uso de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $LiAlH_4$ en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF a 0 °C para obtener el compuesto de fórmula **(I-a)**.

Esquema 2

En el esquema 2, se describe la síntesis de un compuesto racémico de fórmula (I-b), así como los enantiómeros correspondientes (compuestos I-b' y I-b''). El compuesto de fórmula (I-b) es un compuesto de fórmula (I), en donde cada uno de A1 es un enlace; A2 es -O-; A3 es -O-; R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es alquilo; R^5 es alquilo; cada R^7 se selecciona independientemente de alcoxi y halógeno.



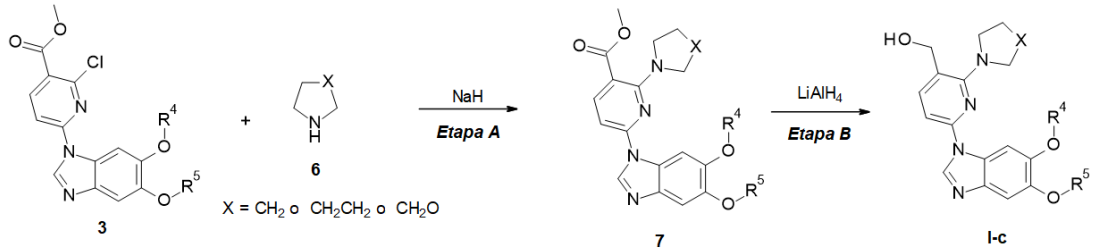
Etapa A: En presencia de un reactivo de oxidación adecuado, tal como, por ejemplo, DMP (periodinano de Dess-Martin) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, DCM, el grupo alcohol del compuesto (I-a) en el esquema 1 se puede oxidar al aldehído correspondiente **5** a temperatura ambiente.

Etapa B: El aldehído **5** se puede hacer reaccionar con un haluro de alquilmagnesio adecuado (tal como, por ejemplo, MeMgBr o EtMgBr o ciclopropilMgBr) a de -30 °C a 0 °C en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de THF/2-MeTHF para obtener el alcohol secundario correspondiente **I-b**.

Etapa C: La mezcla racémica del alcohol secundario **I-b** se puede separar mediante SFC quiral en los enantiómeros I-b' y I-b''.

Esquema 3

En el esquema 3, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-c). El compuesto de fórmula (I-c) es un compuesto de fórmula (I), en donde cada uno de A1 es un enlace; A2 es -O-; A3 es -O-; R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es N-heterocicloalquilo; R^4 es alquilo; R^5 es alquilo.

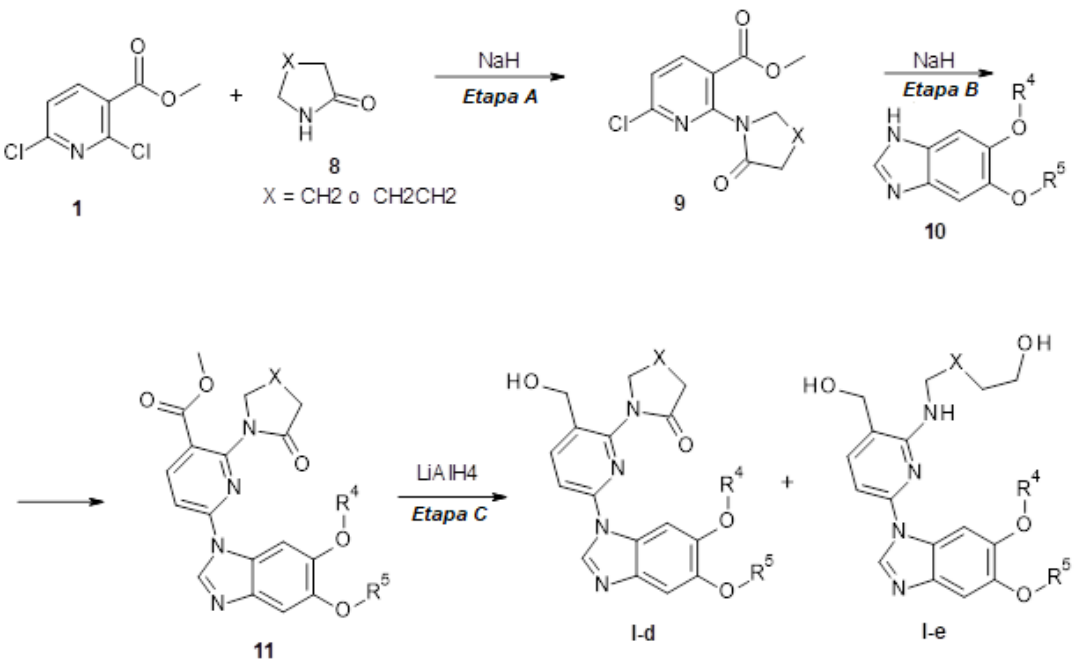


Etapa A: El intermediario **3** del esquema 1 se puede sustituir con un N-heterociclo saturado **6** en presencia de una base fuerte (tal como, por ejemplo, NaH, o Cs_2CO_3 u otros carbonatos) en un solvente polar (tal como, por ejemplo, DMF, DMA, NMP o DMSO) para obtener el intermediario **7**.

Etapa B: El éster del intermediario **7** se puede reducir en presencia de un agente reductor, tal como, por ejemplo, $LiAlH_4$, al compuesto de fórmula (**I-c**), de manera similar a la que se muestra en la etapa C del esquema 1.

Esquema 4

En el esquema 4, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-d) y un compuesto de fórmula (I-e). El compuesto de fórmula (I-d) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es -O-; A3 es -O-; R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es N-heterocicloalquilo; R4 es alquilo; R5 es alquilo. El compuesto de fórmula (I-e) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es -NH-; A2 es -O-; A3 es -O-; R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es hidroxialquilo; R^4 es alquilo; R^5 es alquilo.



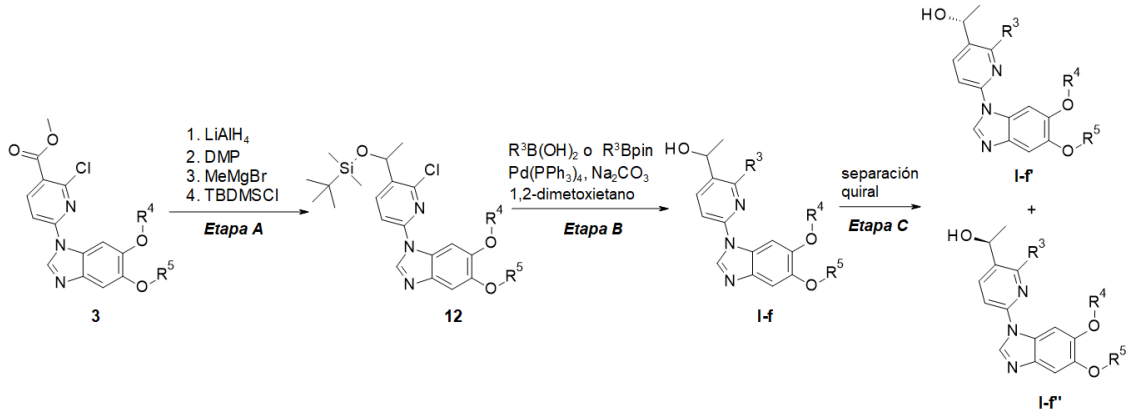
Etapa A: El metil 2,6-dicloronicotinato **1** se puede hacer reaccionar con una amida cíclica **8** en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NaH en un solvente adecuado, tal como DMF a -10 °C - 0 °C para obtener el intermediario **9**.

Etapa B: De la sustitución adicional del intermediario **9** con un benzimidazol 5,6-disustituido en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo, NaH en un solvente polar (tal como, por ejemplo, DMF, DMA, NMP o DMSO) a 0 °C se obtiene el intermediario **11**.

Etapa C: El éster del intermediario **11** se puede reducir en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $LiAlH_4$ para obtener el compuesto de fórmula (I-d), de manera similar que en la etapa C del esquema 1. El compuesto de cadena abierta (I-e) también se puede obtener a través de la etapa de reducción.

Esquema 5

En el esquema 5, se describe la síntesis de un compuesto racémico de fórmula (I-f), así como los enantiómeros correspondientes (compuestos I-f' y I-f''). El compuesto de fórmula (I-f) es un compuesto de fórmula (I), en donde cada uno de A1 es un enlace; A2 es -O-; A3 es -O-; R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es fenilo o heteroarilo, en donde fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R7; R4 es alquilo; R^5 es alquilo; cada R^7 se selecciona independientemente de aminocarbonilo, metilo y ciano.



Etapa A: El intermediario **12** se puede obtener a partir del intermediario **3** del esquema 1 a través de una secuencia de (1) reducción con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, LiAlH4 en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF a 0 °C, (2) oxidación con un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, DMP a temperatura ambiente para obtener un aldehído, (3) reacción con un haluro de alquilmagnesio adecuado (tal como, por ejemplo, MeMgBr o EtMgBr o ciclopropilMgBr) en THF a -20 °C - 0 °C y, finalmente, protección del alcohol secundario correspondiente con TBDMSCl en DCM en presencia de imidazol.

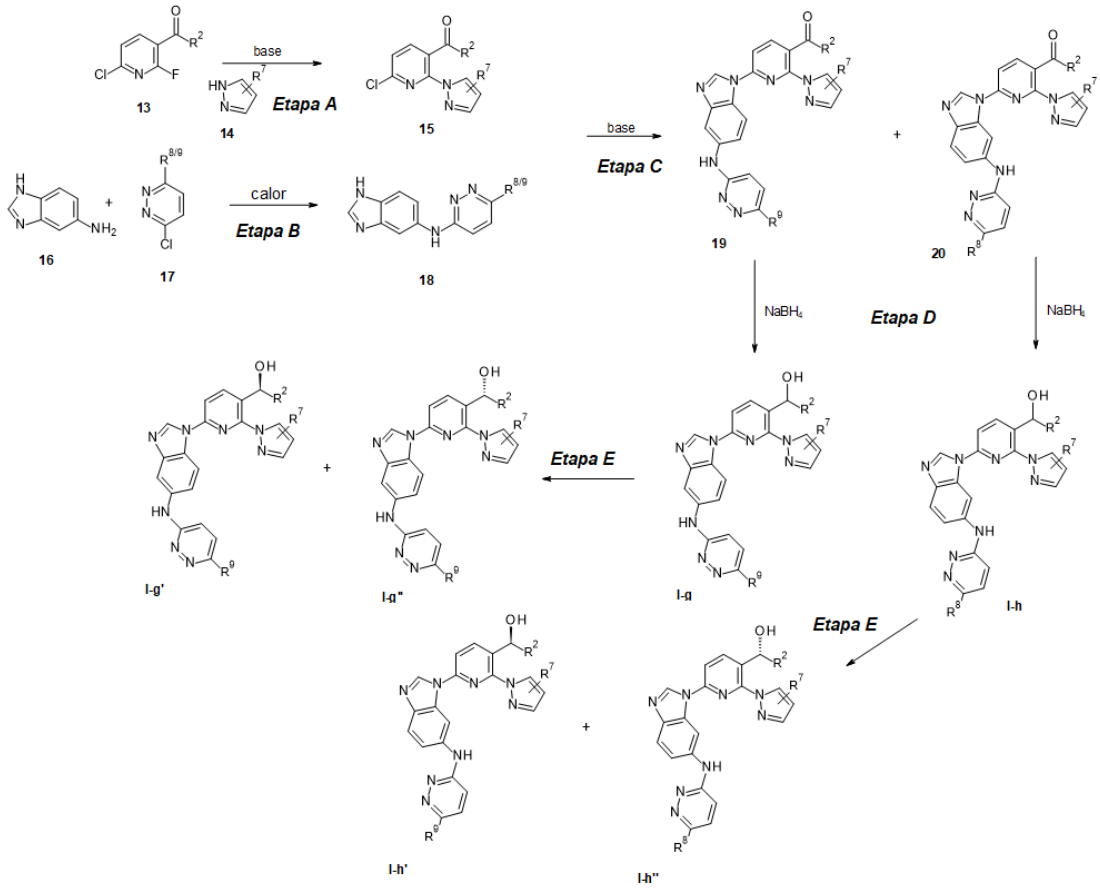
Etapa B: De una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio (Suzuki-Miyaura) con el correspondiente ácido arilborónico o aril pinacol borano, $Pd(PPh_3)_4$ catalítico u otros catalizadores de Pd adecuados y una base adecuada (K_3PO_4, Cs_2CO_3, K_2CO_3, Na_2CO_3) en un solvente adecuado (DME) mientras se calienta (por ejemplo, MW a 80 °C - 120 °C) se obtiene un compuesto de fórmula (**I-f**).

Etapa C: La mezcla racémica del alcohol secundario I-f se puede separar adicionalmente mediante SFC quiral en los enantiómeros I-f' y I-f''.

Esquema 6

En el esquema 6, se describe la síntesis de un compuesto racémico de fórmula (I-g), así como los enantiómeros correspondientes (compuestos I-g' y I-g''). En el esquema 6, también se describe la síntesis de un compuesto racémico de fórmula (I-h), así como los enantiómeros correspondientes (compuestos I-h' y I-h''). El compuesto de fórmula (I-g) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es un enlace; A3 es -NH-: R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es pirazol-1-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es

hidrógeno; R^5 es piridazin-3-ilo opcionalmente sustituido con R^9; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, alquilaminocarbonilo y alquilsulfonilo; R^9 es alquilo. El compuesto de fórmula (I-gh) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es -NH-; A3 es un enlace: R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es pirazol-1-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es piridazin-3-ilo opcionalmente sustituido con R^8; R^5 es hidrógeno; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, alquilaminocarbonilo y alquilsulfonilo; R^8 es alquilo.



Etapa A: La 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)alcanona **13** se puede hacer reaccionar con un pirazol sustituido **14** en presencia de una base orgánica o mineral adecuada, tal como, por ejemplo, DIPEA, DBU, K_2CO_3, Cs_2CO_3 o NaH, en un solvente polar adecuado (por ejemplo, DMF, DMA, NMP, DMSO o THF, MeTHF) para obtener el intermediario **15**.

Etapa B: El intermediario **18** se puede obtener a partir de la reacción del 5-aminobenzimidazol **16** y la (6-alquilpiridazin-3-il)amina **17** en iPrOH mientras se calienta a

reflujo.

Etapa C: Los intermediarios **15** y **18** se pueden combinar en presencia de una base orgánica o mineral adecuada (tal como, por ejemplo, DIPEA, DBU, K_2CO_3, Cs_2CO_3 o NaH) en un solvente polar adecuado (tal como, por ejemplo, DMF, DMA, NMP, DMSO o THF, MeTHF) para obtener los intermediarios regioisoméricos **19** y **20** que se pueden separar mediante cromatografía flash en columna.

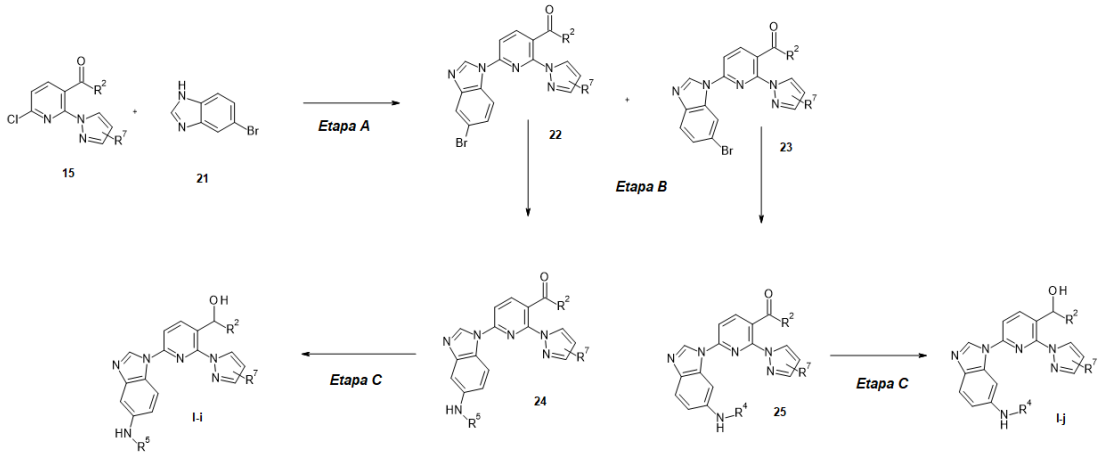
Etapa D: Los alcoholes secundarios correspondientes (**I-g** y **I-h**) se pueden obtener después de la reducción del grupo carbonilo con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$ (1-5 equiv.) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH (y, en algunos casos, un segundo cosolvente, por ejemplo, DCM, THF, DMF) a temperaturas de entre -40 °C y rt.

Etapa E: La mezcla racémica del alcohol secundario I-g se puede separar adicionalmente mediante SFC quiral en los enantiómeros I-g' y I-g''. De manera similar, la mezcla racémica del alcohol secundario I-h se puede separar adicionalmente mediante SFC quiral en los enantiómeros I-h' y I-h''.

Esquema 7

En el esquema 7, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-i) y un compuesto de fórmula (I-j). El compuesto de fórmula (I-i) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es un enlace; A3 es -NH-: R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es pirazol-1-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es hidrógeno; R^5 es alquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^9; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, alquilaminocarbonilo y alquilsulfonilo; R^9 es alquilo, ciano o alcoxi. El compuesto de fórmula (I-j) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es -NH-; A3 es un enlace: R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es pirazol-1-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es alquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; R^5 es hidrógeno; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, alquilaminocarbonilo

y alquilsulfonilo; R^8 es alquilo, ciano o alcoxi.



Etapa A: Los intermediarios regioisoméricos **22** y **23** se pueden obtener (de manera similar a la descripción de la etapa c del esquema 6) mediante el uso del intermediario **15** y 5-bromobenzimidazol **21** como el segundo reactivo.

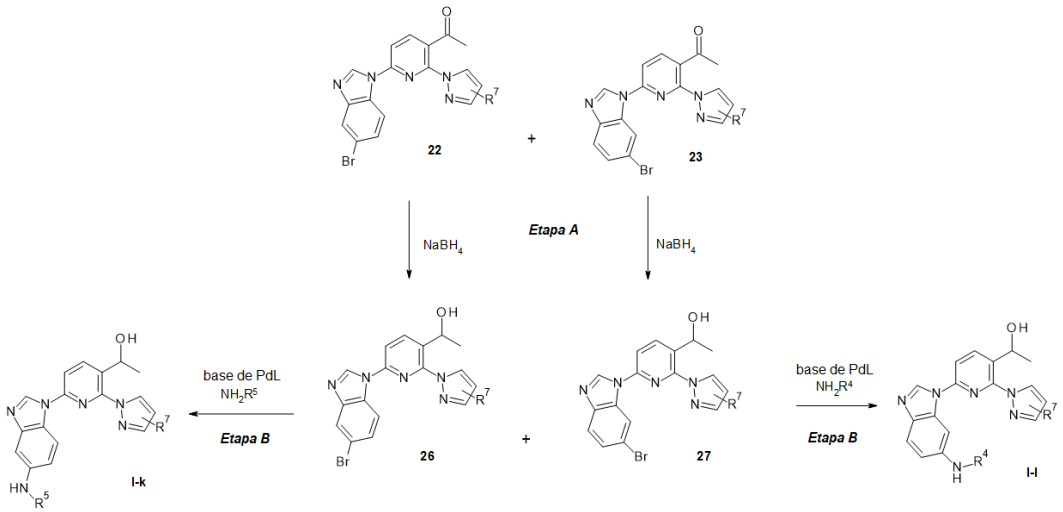
Etapa B: La introducción de la amina sustituida con R7 se puede realizar a través de un acoplamiento de Buchwald-Hartwig mediante el uso de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 K_2CO_3 o K_3PO_4 y un catalizador de paladio adecuado, tal como, por ejemplo, t-Buxphos-Pd-G3 o [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf a entre alrededor de 80 °C y alrededor de 90 °C para obtener los intermediarios **24** y **25**, respectivamente.

Etapa C: Los alcoholes secundarios correspondientes se pueden obtener después de la reducción del carbonilo de los intermediarios **24** y **25** con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$ (1-5 equiv.) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH (y, en algunos casos, un segundo cosolvente, por ejemplo, DCM, THF o DMF) a temperaturas de entre -40 °C y rt para obtener un compuesto de fórmula (**I-i**) y un compuesto de fórmula (**I-j**), respectivamente. Los enantiómeros del alcohol secundario se pueden separar adicionalmente mediante SFC quiral.

Esquema 8

En el esquema 8, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-k) y un compuesto de fórmula (I-l). El compuesto de fórmula (I-k) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es un enlace; A3 es -NH-: R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es pirazol-1-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es hidrógeno; R^5 es

heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^9; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, alquilaminocarbonilo y alquilsulfonilo; R^9 es alquilo, ciano o alcoxi. El compuesto de fórmula (I-j) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es -NH-; A3 es un enlace: R^1 es hidrógeno; R^2 es alquilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es pirazol-1-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; R^5 es hidrógeno; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, alquilaminocarbonilo y alquilsulfonilo; R^8 es alquilo, ciano o alcoxi.

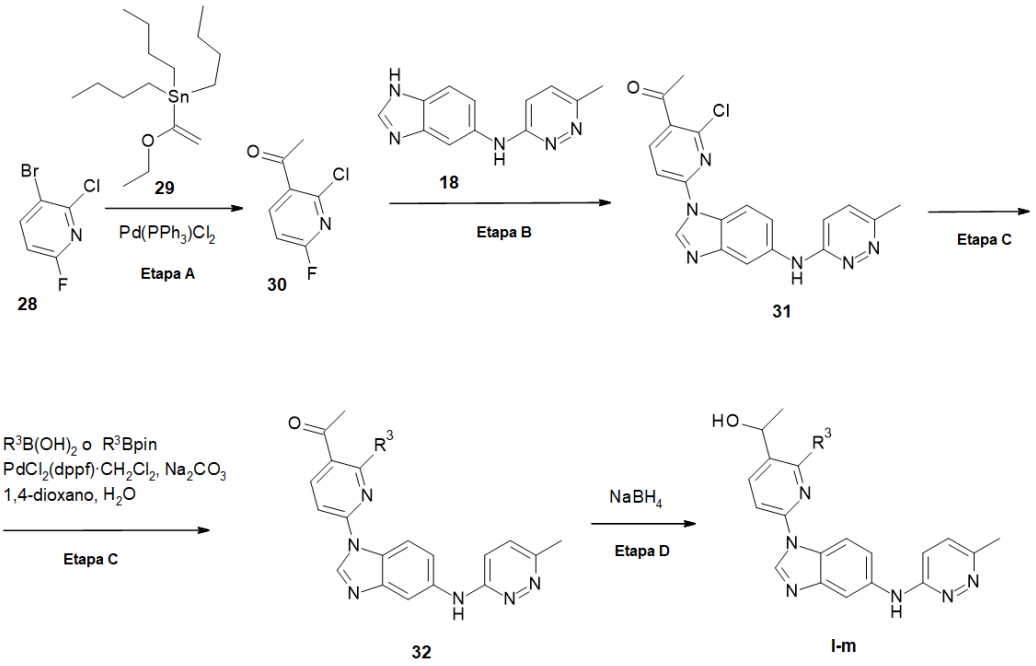


Etapa A: El grupo carbonilo de los intermediarios regioisoméricos **22** y **23** obtenidos en la etapa A del esquema 7 se pueden reducir con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$ en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH/THF (1:1) a alrededor de 0 °C para obtener los intermediarios **26** y **27**, respectivamente.

Etapa B: Un grupo arilamina se puede introducir a través de un acoplamiento de Buchwald-Hartwig mediante el uso de, por ejemplo, Cs_2CO_3 como base y RuPhos-Pd-G3 como catalizador en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano a 100 °C para obtener un compuesto de fórmula (**I-k**) y un compuesto de fórmula (**I-l**), respectivamente.

Esquema 9

En el esquema 9, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-m). El compuesto de fórmula (I-m) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es un enlace; A3 es -NH-: R^1 es hidrógeno; R^2 es metilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es N-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es hidrógeno; R^5 es piridazin-3-ilo sustituido con metilo; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi y cicloalquilamino.



Etapa A: La 1-(2-cloro-6-fluoro-3-piridil)etanona **30** se puede obtener a partir de la reacción de la 3-bromo-2-cloro-6-fluoro-piridina **28** y el tributil(1-etoxivinil)estaño **29** en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, $Pd(PPh_3)Cl_2$ y una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3, Cs_2CO_3 o K_3PO_4 en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano y H_2O a alrededor de 100 °C.

Etapa B: El intermediario **30** luego se puede hacer reaccionar con N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (intermediario **18** del esquema 6) en DMSO a 60 °C para obtener el intermediario **31** (y su regioisómero).

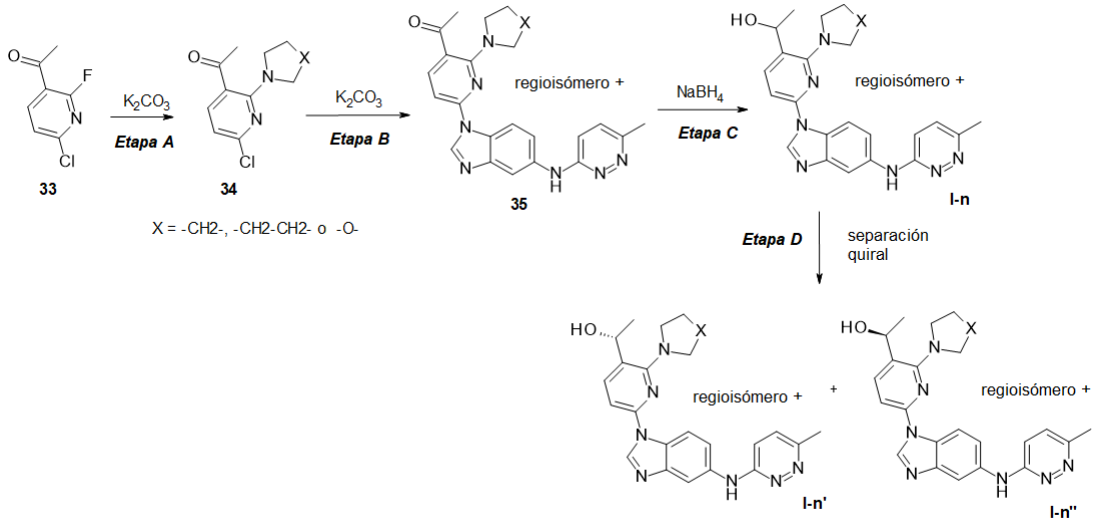
Etapa C: De una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio (Suzuki-Miyaura) con el correspondiente ácido arilborónico o aril pinacol borano, un catalizador

adecuado, tal como, por ejemplo, $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ y una base adecuada (por ejemplo, Na_2CO_3) en un solvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano mientras se calienta hasta alrededor de 100 °C, se obtiene el intermediario **32**.

Etapa D: El compuesto **I-m** se puede obtener después de la reducción del grupo carbonilo de **32** con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$ (1-5 equiv.) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH (y, en algunos casos, un segundo cosolvente, por ejemplo, DCM, THF o DMF) a temperaturas de entre alrededor de -40 °C y rt.

Esquema 10

En el esquema 10, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-n). El compuesto de fórmula (I-n) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es un enlace; A2 es un enlace; A3 es -NH-; R^1 es hidrógeno; R^2 es metilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; R^4 es hidrógeno; R^5 es piridazin-3-ilo sustituido con metilo; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi y cicloalquilamino.



Etapa A: La 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona **33** se puede hacer reaccionar con una amina cíclica (o sulfonamida o amida) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, DMSO para obtener el intermediario **34**.

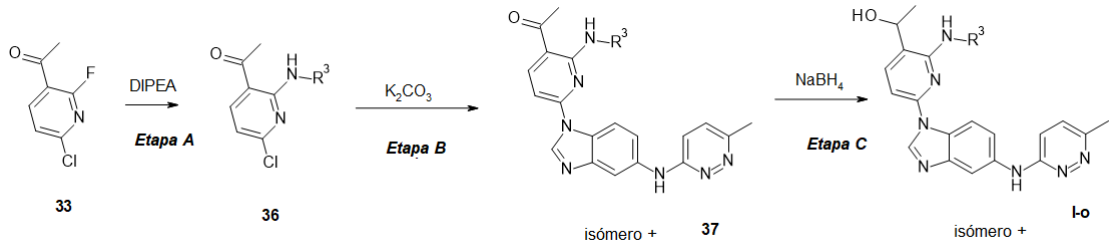
Etapa B: El intermediario **34** se puede hacer reaccionar en DMSO con N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (intermediario **18** del esquema 6) en presencia de K_2CO_3 o Cs_2CO_3 a 30 °C - 50 °C para obtener el intermediario **35** (y su regioisómero).

Etapa C: Los alcoholes secundarios del compuesto de fórmula (**I-n**) se pueden obtener después de la reducción del carbonilo del intermediario **35** con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$ (1-5 equiv.) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH (y, en algunos casos, un segundo cosolvente, por ejemplo, DCM, THF, DMF) a temperaturas de entre alrededor de -40 °C y rt.

Etapa D: Los enantiómeros **I-n'** e **I-n''** del alcohol secundario se pueden separar mediante SFC quiral.

Esquema 11

En el esquema 11, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I-o). El compuesto de fórmula (I-o) es un compuesto de fórmula (I), en donde A1 es -NH-; A2 es un enlace; A3 es -NH-: R^1 es hidrógeno; R^2 es metilo; $R^{2'}$ es hidrógeno; R^3 es alquilo; R^4 es hidrógeno; R^5 es piridazin-3-ilo sustituido con metilo; cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi y cicloalquilamino.



Etapa A: La 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona **33** se puede hacer reaccionar con una amina alifática en presencia de DIPEA en DMSO o DMF o DME o NMP para obtener el intermediario **36**.

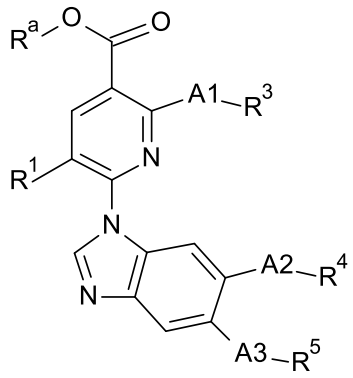
Etapa B: El intermediario **36** se puede hacer reaccionar en DMSO con N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (intermediario **18** del esquema 6) en presencia de K_2CO_3 a 30 °C para obtener el intermediario **37** (y su regioisómero).

Etapa C: El compuesto de fórmula (**I-o**) se puede obtener después de la reducción del

carbonilo con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, $NaBH_4$ (1-5 equiv.) en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, MeOH (y, en algunos casos, un segundo cosolvente, por ejemplo, DCM, THF, DMF) a temperaturas de entre alrededor de -40 °C y rt.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la invención, que comprende una de las siguientes etapas:

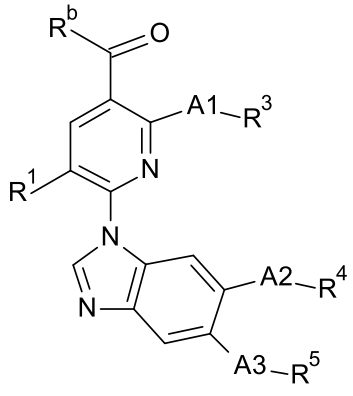
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (B1)



(B1)

con un agente reductor;

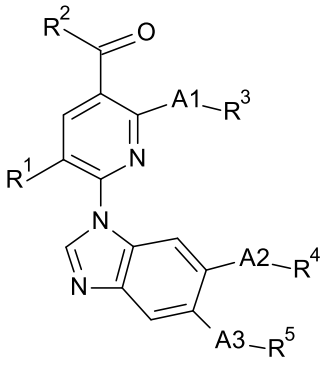
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (C1)



(C1)

con un agente reductor; o

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (D1)



(D1)

con un compuesto de fórmula R^cMgX,

en donde A1, A2, A3, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, R^a es alquilo o cicloalquilo, R^b es hidrógeno o alquilo, R^c es alquilo o cicloalquilo, y X es halógeno.

El agente reductor de la etapa (a) puede ser $LiAlH_4$, DIBAL-H.

El solvente de la etapa (a) puede ser ventajosamente THF.

Las condiciones convenientes para la etapa (a) son de entre alrededor de -60 °C y alrededor de 40 °C, en particular entre alrededor de -50 °C y alrededor de 30 °C, más en particular entre alrededor de -40 °C y alrededor de 20 °C durante 1- 24 h, ventajosamente durante 1-12 h.

El agente reductor de la etapa (b) puede ser, por ejemplo, $NaBH_4$.

El solvente de la etapa (b) puede ser, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y THF.

Las condiciones convenientes para la etapa (b) son de entre alrededor de -60 °C y alrededor de 40 °C, en particular entre alrededor de -50 °C y alrededor de 30 °C, más en particular entre alrededor de -40 °C y alrededor de 20 °C durante 1- 24 h, ventajosamente durante 1-12 h.

En la etapa (c), el solvente puede ser, por ejemplo, THF, 2-MeTHF o una mezcla de estos.

Las condiciones convenientes para la etapa (c) son de entre alrededor de -80 °C y alrededor de 30 °C, en particular entre alrededor de -78 °C y alrededor de 20 °C, más en

particular entre alrededor de -40 °C y alrededor de 0 °C durante 1- 24 h, ventajosamente durante 1-12 h.

De manera conveniente, X es cloruro, bromuro o yoduro. Ventajosamente, X es bromuro.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención cuando se elabora de acuerdo con un proceso de la invención.

Composiciones farmacéuticas

Otra forma de realización de la invención proporciona una composición farmacéutica o un medicamento que contiene un compuesto de la invención y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como un método para usar los compuestos de la invención para preparar tal composición y medicamento. En un ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede formular al mezclar a temperatura ambiente al pH adecuado y en el grado de pureza deseado con portadores aceptables desde el punto de vista fisiológico, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones utilizadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso y la concentración particulares del compuesto, pero varía preferentemente de alrededor de 3 a alrededor de 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un amortiguador de acetato, a pH 5. En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (I) es estéril. El compuesto puede almacenarse, por ejemplo, como una composición amorfa o sólida, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de acuerdo con las buenas prácticas médicas. Los factores que se han de considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el mamífero particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el cronograma de administración y otros factores conocidos por los profesionales médicos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, que incluye administración oral, tópica (que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, endulzantes, agentes volumétricos y agentes activos adicionales.

Una formulación típica se prepara al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son conocidos por las personas del oficio de nivel medio y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Filadelfia: Lippincott, Williams y Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Filadelfia: Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más amortiguadores, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación agradable del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica de este) o ayudar en la elaboración del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar de manera convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg

Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento con película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina, y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado luego se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio y se comprime para obtener núcleos de 120 o 350 mg, respectivamente. Los núcleos se laquean con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento con película mencionado anteriormente.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar de manera convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan, se mezclan y se rellenan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg

Ácido acético	cantidad suficiente hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5,0 mediante la adición de ácido acético. El volumen se ajusta hasta 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se carga en viales con un excedente adecuado y se esteriliza.

Procedimientos experimentales

Abreviaturas

[tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf triflato de alil(2-di-ter-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)paladio(II) (N.° CAS 1798782-15-6)

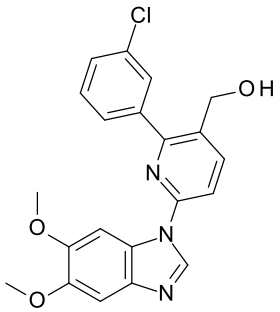
2-MeTHF	2-metil tetrahidrofurano
ATP	trifosfato de adenosina
ac.	acuoso
Boc	ter-butiloxicarbonilo
CDI	carbonildiimidazol
DABCO	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	*N*,*N*-diisopropiletilamina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-ferrocendiil-bis(difenilfosfina)
dtbbpy	4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina
dtbpy	4,4′-di-ter-butil-2,2′-dipiridilo
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv.	equivalentes

ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
Et_2O	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
HATU	hexafluorofosfato de 3 óxido de (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
HMDS	bis(trimetilsilil)amina
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
^{i}PrOH	alcohol isopropílico
Ir[dF(CF_3)ppy]2(dtbpy)(PF_6)	hexafluorofosfato de [4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2- [5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio(III)
LC-MS	cromatografía de líquidos de alta resolución
LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MeOH	metanol
Ms	metansulfonilo
RMN	resonancia magnética nuclear
NPLC	cromatografía de líquidos de fase normal
PE	éter de petróleo
ppy	2-fenilpiridina
psi	libras por pulgada cuadrada
PTSA	ácido para-toluensulfónico
Qphos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-ter-butilfosfino)ferroceno
RT	temperatura ambiente
RuPhos-Pd-G3	metansulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-

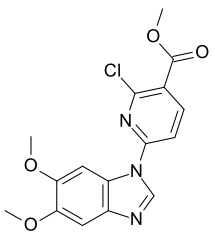
	amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (N.° CAS 1445085-77-7)
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
sol.	solución
TBD	triazabiciclodeceno
TBDMS	ter-butildimetilsililo
t-BuXphos-Pd-G3	metansulfonato de [(2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (N.° CAS 1447963-75-8)
TEA	trietilamina
Tf	triflilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido de ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

Ejemplo 1

(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol

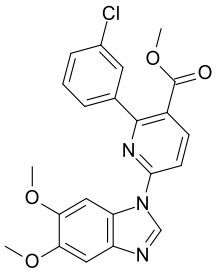


Etapa 1: metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato



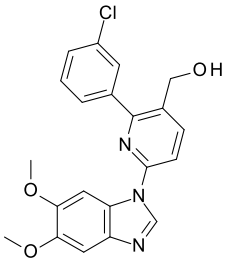
En un matraz de cuatro cuellos de 200 ml, se combinó una dispersión de NaH al 60 % en aceite mineral (637 mg, 15,9 mmol, 2 equiv.) con DMF (30 ml) para obtener una suspensión gris. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol (1,42 g, 7,97 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Una solución de metil 2,6-dicloronicotinato (1,64 g, 7,97 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml) se agregó por goteo a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con 30 ml de HCl 1 M y se formó un precipitado. La suspensión se recolectó mediante filtración, se lavó con H_2O y se secó a alto vacío. El compuesto del título (1,414 g, 46,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 348,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: metil 2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato



En un vial para microondas, se agregaron metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (1 g, 2,88 mmol, 1 equiv.), Na_2CO_3 2 M (5 ml, 10,1 mmol, 3,5 equiv.), 1,2-dimetoxietano (15 ml), ácido (3-clorofenil)borónico (674 mg, 4,31 mmol, 1,5 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (332 mg, 288 µmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con 25 ml de H_2O y 25 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (80 g de gel de sílice, de 0 % a 5 % de MeOH en DCM). El producto sometido a cromatografía se trituró en acetona, se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona y se secó. El compuesto del título (353 mg, 27,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 424,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

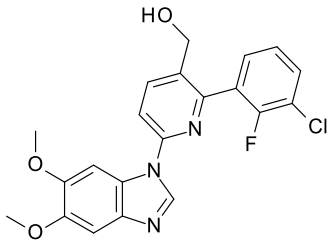
Etapa 3: (2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol



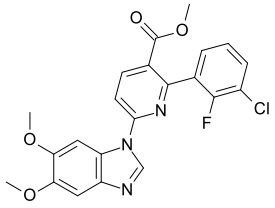
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, metil 2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (317 mg, 748 µmol, 1 equiv.) se suspendió en THF anhidro (5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó solución de $LiAlH_4$ 1 M en THF (1,0 ml, 1 mmol, 1,34 equiv.). Se continuó la agitación a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con solución de tartrato de potasio y sodio 1 M (25 ml) y se diluyó con DCM (50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró para dejar un residuo amarillo. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (25 g de gel de sílice, 0-100 % de [DCM/MeOH/NH_4OH (95:5:1)] en DCM). El compuesto del título (218 mg, 73,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 396,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 15

(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol



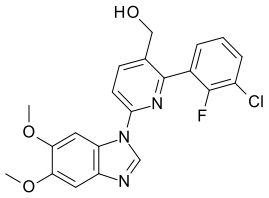
Etapa 1: metil 2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato



A partir de metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 1) (400 mg, 1,15 mmol, 1 equiv.) con ácido (3-cloro-2-

fluorofenil)borónico (301 mg, 1,73 mmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 2, el compuesto del título (317 mg, 57,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 442,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

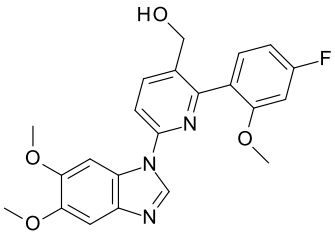
Etapa 2: (2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol



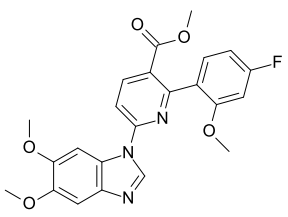
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, el compuesto del título (219 mg, 62,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 414,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 16

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol



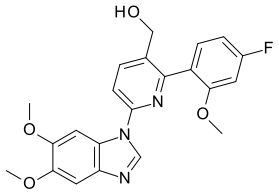
Etapa 1: metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)nicotinato



A partir de metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (obtenido

como en la etapa 1 del ejemplo 1) (500 mg, 1,15 mmol, 1 equiv.) con ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (367 mg, 2,16 mmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 2, el compuesto del título (498 mg, 64,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 438,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

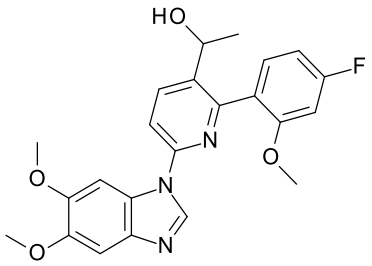
Etapa 2: (6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol



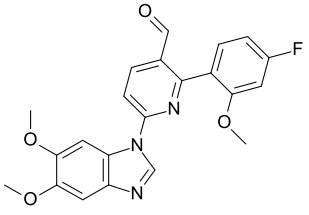
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, el compuesto del título (398 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 410,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 17

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol

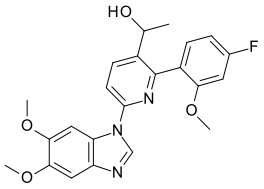


Etapa 1: 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)nicotinaldehído



En un matraz con forma de pera de 25 ml, (6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol (398 mg, 972 µmol, 1 equiv.) (obtenido como en la etapa 2 del ejemplo 16) se suspendió en DCM (5 ml). Se agregó periodinano de Dess-Martin (solución al 15 % en DCM) (3,3 g, 2,4 ml, 1,17 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción pronto se convirtió en una solución marrón clara. Una suspensión se formó unos momentos después. Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O, se diluyó con DCM y se agregó Na_2CO_3 2 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dejar un residuo amarillo. Este material crudo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM/MeOH/NH_4OH (95:5:1)] en DCM). El compuesto del título (357 mg, 72,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 408,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

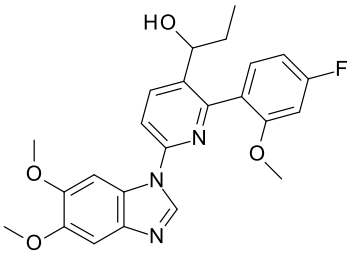
Etapa 2: 1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol



En un matraz con forma de pera de 25 ml, 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)nicotinaldehído (120 mg, 236 µmol, 1 equiv.) se suspendió en THF anhidro (2,5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C antes de agregar MeMgBr (solución 3,2 M en 2-MeTHF) (81 µl, 259 µmol, 1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó MeMgBr adicional (solución 3,2 M en 2-MeTHF) (81 µl, 259 µmol, 1,1 equiv.) y se continuó la agitación durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con H_2O (5 ml) a 0 °C. Se agregó una solución de NH_4Cl acuoso saturado (8 ml) y la mezcla se diluyó con DCM/MeOH 9:1. Las capas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM/MeOH 9:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (25 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM/MeOH/NH_4OH (95:5:1)] en DCM). El producto sometido a cromatografía se disolvió en CH_3CN/H_2O 1:1 y se liofilizó. El compuesto del título (90 mg, 88,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 424,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 18

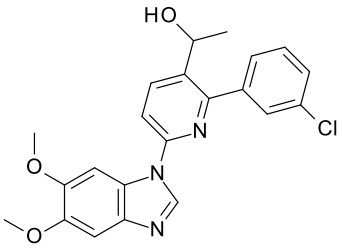
1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)propan-1-ol



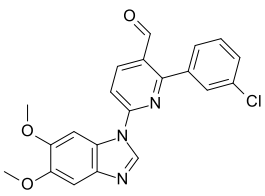
A partir de 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)nicotinaldehído (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 17) (110 mg, 216 µmol, 1 equiv.) con EtMgBr (solución 3,0 M en dietiléter) (108 µl, 324 µmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 17, el compuesto del título (66 mg, 56,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 438,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 19

1-(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol



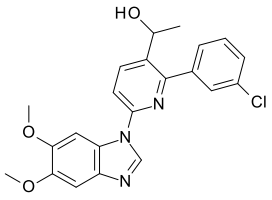
Etapa 1: 2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinaldehído



A partir de (2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol (obtenido como en la etapa 3 del ejemplo 1) (218 mg, 551 µmol, 1 equiv.) y de acuerdo

con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 17, el compuesto del título (250 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un sólido amarillo amorfo. LC-MS: m/z = 394,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

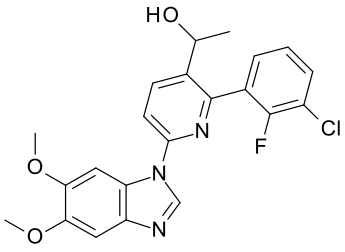
Etapa 2: 1-(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol



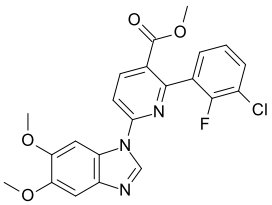
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 17, el compuesto del título (120 mg, 84,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 410,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 20

1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol



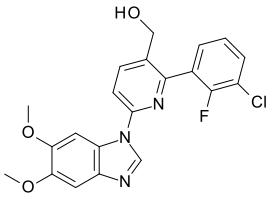
Etapa 1: metil 2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato



A partir de metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 1) (400 mg, 1,15 mmol, 1 equiv.) con ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (301 mg, 1,73 mmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, el compuesto del título (317 mg, 57,4 % de

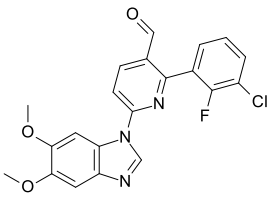
rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 442,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol



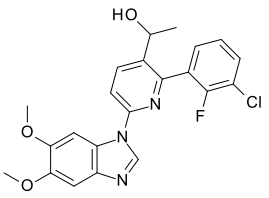
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, el compuesto del título (219 mg, 62,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 414,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinaldehído



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 17, el compuesto del título (137 mg, 49,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 412,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

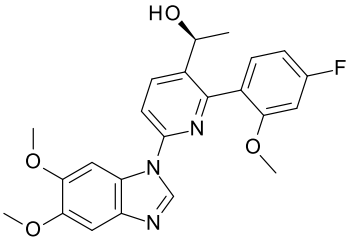
Etapa 4: 1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 17, el compuesto del título (104 mg, 66,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 428,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 21

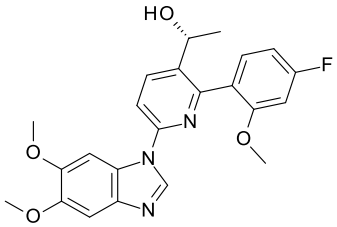
(*S*)-1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol



1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol (60 mg, 142 µmol) (obtenido como en la etapa 2 del ejemplo 17) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral IA (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de (MeOH/EtOH/IprOH 1:1:1) en $scCO_2$. El compuesto del título (22,5 mg, 36 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 424,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 22

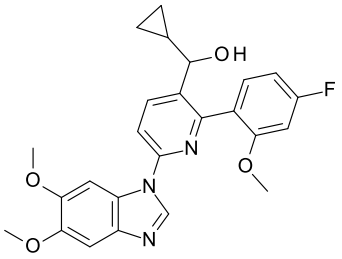
(*R*)-1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol



1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol (60 mg, 142 µmol) (obtenido como en la etapa 2 del ejemplo 17) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral IA (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de (MeOH/EtOH/IprOH 1:1:1) en $scCO_2$. El compuesto del título (31,9 mg, 53,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 424,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 23

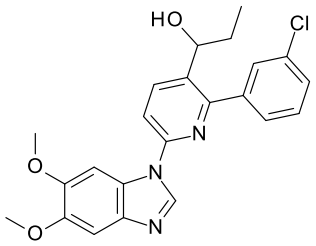
ciclopropil(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol



A partir de 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)nicotinaldehído (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 17) (164 mg, 322 µmol, 1 equiv.) con bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 1 M en 2-MeTHF) (419 µl, 419 µmol, 1,3 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 17, el compuesto del título (64,6 mg, 43,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 450,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 24

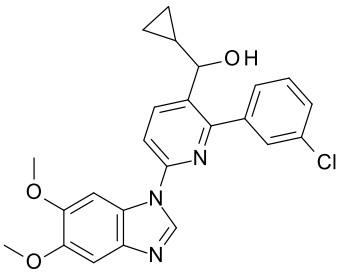
1-(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)propan-1-ol



A partir de 2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinaldehído (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 19) (125 mg, 286 µmol, 1 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 18, el compuesto del título (80 mg, 66,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 424,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 25

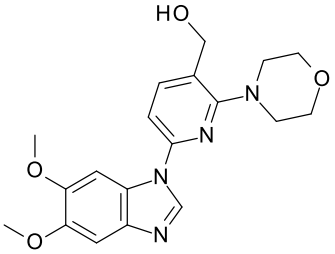
(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metanol



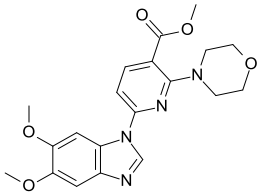
A partir de 2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinaldehído (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 19) (89 mg, 226 µmol, 1 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23, el compuesto del título (65 mg, 66 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 436,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 26

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-morfolinopiridin-3-il)metanol

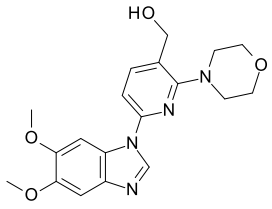


Etapa 1: metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-morfolinonicotinato



Una mezcla de metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (174 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 1) y morfolina (3,3 g, 3,3 ml, 37,9 mmol, 75,8 equiv.) en un tubo sellado se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta RT y se purificó mediante cromatografía flash (20 g de gel de sílice, 0-100 % de [DCM/MeOH (9:1)] en DCM). El compuesto del título (128 mg, 61 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 399,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

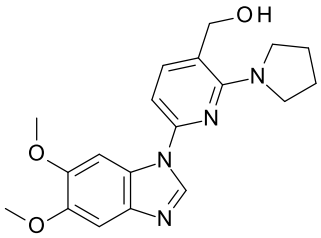
Etapa 2: (6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-morfolinopiridin-3-il)metanol



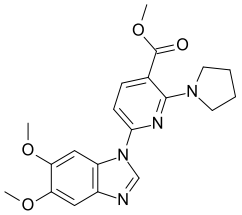
$LiAlH_4$ (11,4 mg, 300 µmol, 1 equiv.) se suspendió en THF seco (0,3 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y una solución de metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-morfolinonicotinato (120 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.) en THF seco (1,6 ml) se agregó por goteo durante 15 min mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Se continuó la agitación a 0 °C durante 4 horas. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla se enfrió nuevamente hasta 0 °C, se trató cuidadosamente con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (10 g de gel de sílice, 20-100 % de [DCM/MeOH (9:1)] en DCM). El producto sometido a cromatografía se trituró en Et_2O (3 ml), se recolectó mediante filtración, se lavó con Et_2O y se secó. El compuesto del título (51 mg, 45,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 371,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 27

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metanol

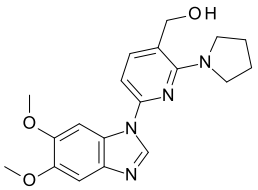


Etapa 1: metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)nicotinato



Una mezcla de metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (174 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 1), pirrolidina (53 mg, 62 µl, 750 µmol, 1,5 equiv.) y K_2CO_3 (131 mg, 950 µmol, 1,9 equiv.) en DMSO (1,7 ml) se calentó hasta 95 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se diluyó con H_2O. Se formó un precipitado. El sólido se recolectó mediante filtración y se disolvió en DCM. La solución resultante se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dejar el compuesto del título (150 mg, 76,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 383,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

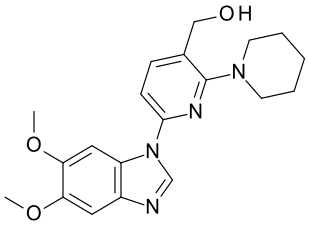
Etapa 2: (6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metanol



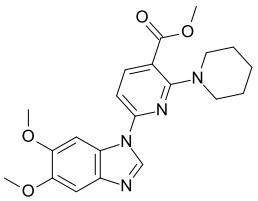
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 26, el compuesto del título (86 mg, 56,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 355,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 28

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metanol



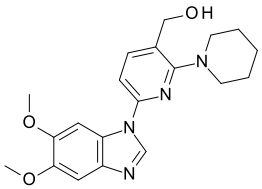
Etapa 1: metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(piperidin-1-il)nicotinato



A partir de 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (obtenido como en

la etapa 1 del ejemplo 1) (164 mg, 322 µmol, 1 equiv.) con piperidina (63,9 mg, 74,1 µl, 750 µmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 27, el compuesto del título (150 mg, 71,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido rojo claro. LC-MS: m/z = 397,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

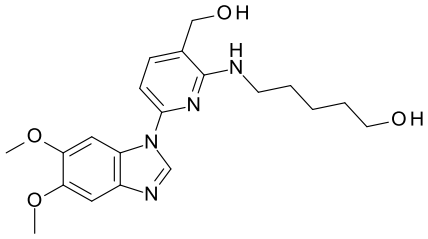
Etapa 2: (6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metanol



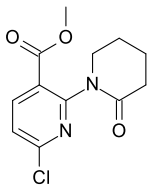
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 26, el compuesto del título (93,9 mg, 61,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 369,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 32

5-((6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)pentan-1-ol



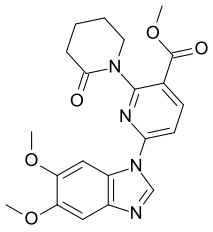
Etapa 1: metil 6-cloro-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinato



A una suspensión de dispersión de NaH al 60 % en aceite mineral (208 mg, 5,2 mmol, 1 equiv.) en DMF seca (31 ml) se agregó piperidin-2-ona (515 mg, 5,2 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó metil 6-cloro-2-fluoronicotinato (986 mg, 5,2 mmol, 1 equiv.). El

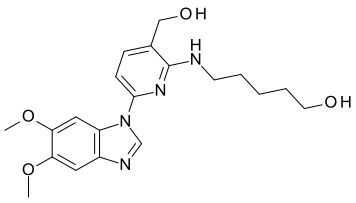
baño de enfriamiento se retiró y la solución se dejó calentar hasta 23 °C. Se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se agregó a una solución de NH_4Cl acuoso saturado helado (100 ml) y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dejar un líquido amarillo claro. Este material crudo se purificó mediante cromatografía flash (20 g de gel de sílice, 0-80 % de heptano en EtOAc). El compuesto del título (791 mg, 53,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 269,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinato



Una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (20 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca (1,9 ml) se enfrió hasta 0 °C y se agregó 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol (89,1 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Metil 6-cloro-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinato (134 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF seca (600 µl) y la solución se agregó por goteo. Se continuó la agitación durante 15 min a 0 °C, luego se dejó calentar durante la noche hasta RT. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 0 - 10 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (62,5 mg, 28,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 411,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

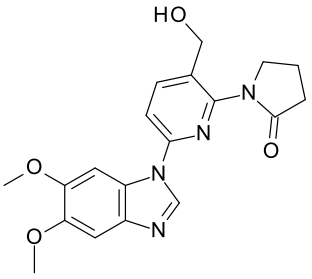
Etapa 3: 5-((6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)pentan-1-ol



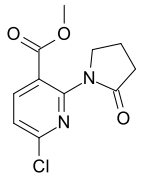
A una solución agitada de metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinato (62 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de THF seco (560 µl) y etanol (560 µl) se agregó cloruro de calcio (58 mg, 525 µmol, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $NaBH_4$ (25 mg, 675 µmol, 4,5 equiv.) en una porción y la mezcla se agitó durante 10 min. El baño de enfriamiento se retiró y se continuó la agitación a RT durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución de NH_4Cl acuoso saturado helado (50 ml) y esta se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. El compuesto del título (19,5 mg, 30,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 387,2 $[M+H]^+$, ESI pos. 1H RMN (600 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8,66 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,20 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,43 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H), 4,34 (s, 1 H), 3,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H), 3,47 - 3,53 (m, 2 H), 3,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 1,65 (br t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,42 - 1,48 (m, 2 H), 1,35 - 1,41 (m, 2 H).

Ejemplo 33

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

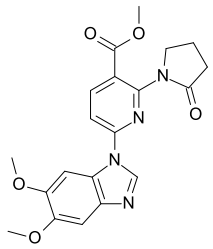


Etapa 1: metil 6-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)nicotinato



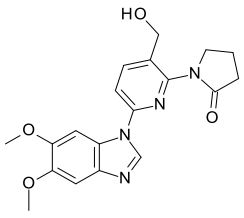
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 32 con pirrolidin-2-ona (443 mg, 5,2 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título (744 mg, 53,4 % de rendimiento) se obtuvo como un líquido naranja. LC-MS: m/z = 255,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)nicotinato



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 32 (con un tiempo de reacción de 21 horas a RT), el compuesto del título (236 mg, 56,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 397,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

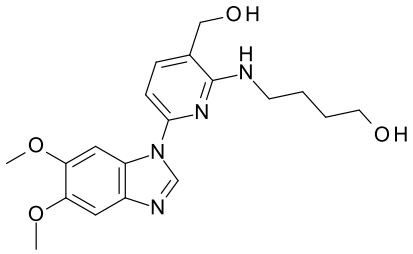
Etapa 3: 1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 26 y a partir de metil 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)nicotinato (119 mg, 0,3 mmol), el compuesto del título (93,9 mg, 61,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 369,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 34

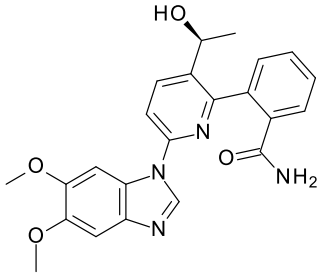
4-((6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)butan-1-ol



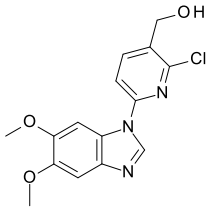
El compuesto del título (19,1 mg, 16,2 % de rendimiento) se aisló como un producto secundario durante la preparación del ejemplo 33 y se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 373,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 35

(*S*)-2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida

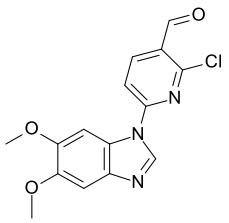


Etapa 1: (2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol



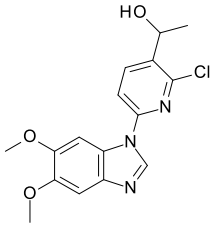
A partir de metil 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinato (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 1) (1,18 g, 3,38 mmol) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1, el compuesto del título (702 mg, 61 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 320,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinaldehído



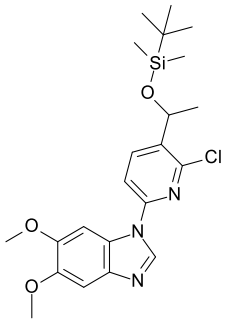
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 17, con un tiempo de reacción de 7 h, el compuesto del título (752 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 318,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-(2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 17, mediante el uso de solución de bromuro de metilmagnesio (1,4 M en THF/tolueno (1:3)), el compuesto del título (702 mg, 87,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo amorfo. LC-MS: m/z = 334,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

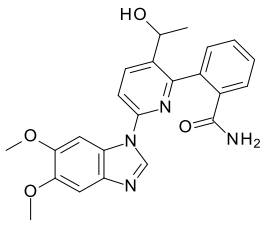
Etapa 4: 1-(5-(1-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-cloropiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol



En un matraz de fondo redondo de 150 ml, 1-(2-cloro-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol (702 mg, 2,1 mmol, 1 equiv.) se suspendió en DCM anhidro (15 ml). La mezcla se roció con argón antes de agregar posteriormente imidazol (286 mg, 4,21 mmol, 2 equiv.) y ter-butilclorodimetilsilano (485 mg, 3,15 mmol,

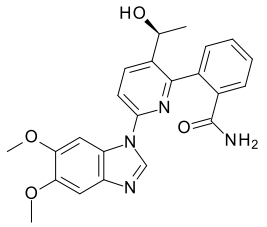
1,5 equiv.). La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión amarilla y se agitó a 20 °C durante 3 h, después de lo cual solo se observó una pequeña conversión del material de inicio al producto deseado. Se agregó DMF (6 ml) a la mezcla que se convirtió en una solución. Se continuó la agitación a 20 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con DCM. Las capas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano). El compuesto del título (748 mg, 1,67 mmol, 79,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z=448,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 5: 2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1, mediante el uso de 1-(5-(1-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-cloropiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol (80 mg, 179 µmol, 1 equiv.) y ácido (2-cianofenil)borónico (39,4 mg, 268 µmol, 1,5 equiv.) con un tiempo de reacción de 30 min a 130 °C, el compuesto del título (20 mg, 24,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 419,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 6: (S)-2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida

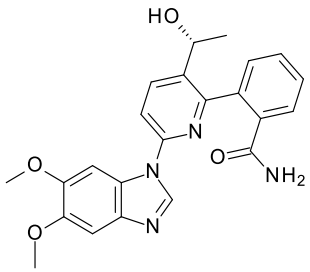


2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida (20 mg, 48 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 90 ml/min. 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (3,9

mg, 19,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 419,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 36

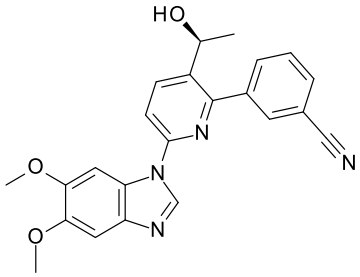
(*R*)-2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida



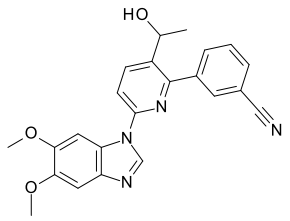
2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida (obtenida como en la etapa 5 del ejemplo 35) (20 mg, 48 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 90 ml/min. 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (6,5 mg, 32,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 419,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 37

(*S*)-3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo

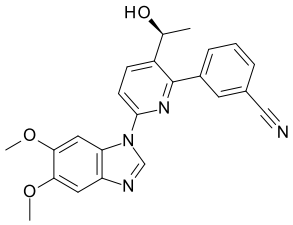


Etapa 1: 3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo



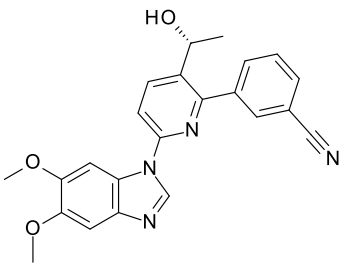
A partir de 1-(5-(1-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-cloropiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol (obtenido como en la etapa 4 del ejemplo 35) (80 mg, 179 µmol, 1 equiv.) con ácido (3-cianofenil)borónico (39 mg, 268 µmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 con un tiempo de reacción de 30 min a 130 °C, el compuesto del título (60 mg, 83,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 401,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: (S)-3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo



3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo (60 mg, 179 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (5,3 mg, 8,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 401,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

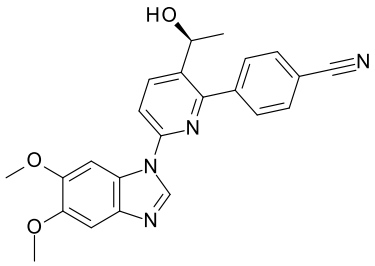
Ejemplo 38
(*R*)-3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo



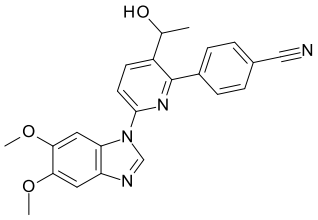
3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 37) (60 mg, 179 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (5,8 mg, 9,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 401,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 39

(*S*)-4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo

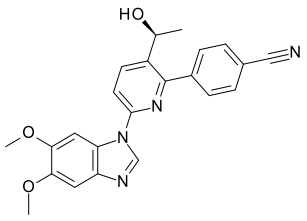


Etapa 1: 4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo



A partir de 1-(5-(1-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-cloropiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol (obtenido como en la etapa 4 del ejemplo 35) (80 mg, 179 µmol, 1 equiv.) con ácido (4-cianofenil)borónico (39 mg, 268 µmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 con un tiempo de reacción de 30 min a 130 °C, el compuesto del título (26 mg, 36,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 401,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

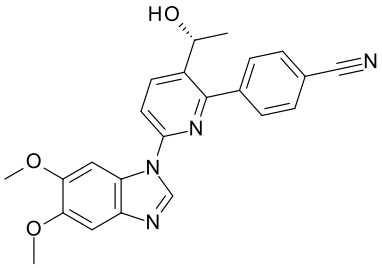
Etapa 2: (S)-4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo



4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo (26 mg, 65 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (7,1 mg, 27,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 401,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 40

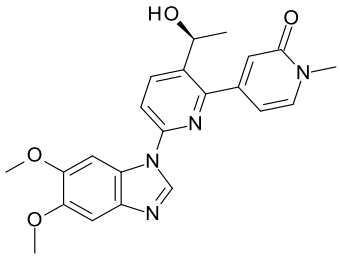
(*R*)-4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo



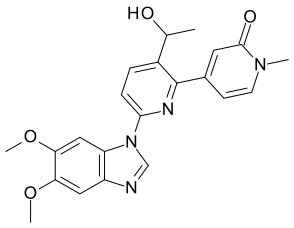
4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 39) (26 mg, 65 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (8,5 mg, 32,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 401,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 41

(*S*)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona

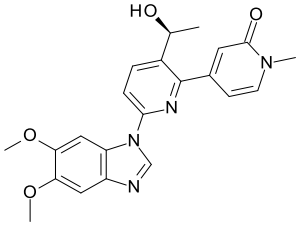


Etapa 1: 6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona



A partir de 1-(5-(1-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-cloropiridin-2-il)-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol (obtenido como en la etapa 4 del ejemplo 35) (80 mg, 179 µmol, 1 equiv.) con ácido (1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)borónico (41 mg, 268 µmol, 1,5 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 con un tiempo de reacción de 30 min a 130 °C, el compuesto del título (35 mg, 45,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 407,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

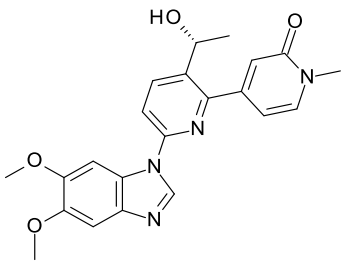
Etapa 2: (S)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona



6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona (35 mg, 86 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (3,8 mg, 10,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 407,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 42

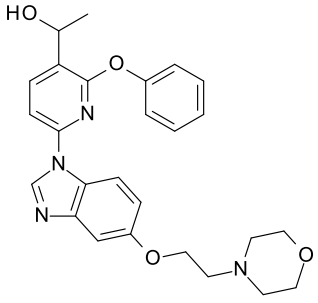
(*R*)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona



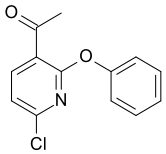
6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona (obtenida como en la etapa 1 del ejemplo 41) (35 mg, 86 µmol) se purificó mediante SFC quiral: columna Chiral OD-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). 30 % de MeOH en $scCO_2$. El compuesto del título (11,3 mg, 32,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 407,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 53

1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-fenoxi-3-piridil]etanol



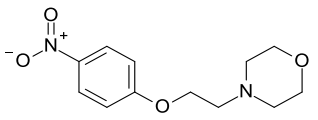
Intermediario 1: 1-(6-cloro-2-fenoxi-3-piridil)etanona



A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 500 mg, 2,88 mmol, 1 equiv.) en CH_3CN (8 ml) se agregaron fenol (0,2 ml, 2,88 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (796 mg, 5,76 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en EtOAc y H_2O. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a

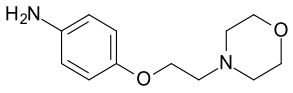
30 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (1,17 g, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 248,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Intermediario 2, etapa 1: 4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]morfolina



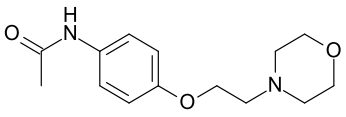
A una solución agitada de 4-nitrofenol (5,0 g, 35,94 mmol, 1 equiv.), 2-morfolinoetanol (5,89 g, 35,94 mmol, 1 equiv.) y trifenilfosfina (10,37 g, 39,54 mmol, 1,1 equiv.) en THF (80 ml) se agregó por goteo una solución de DEAD (6,89 g, 39,54 mmol, 1,1 equiv.) en THF (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en EtOAc). El compuesto del título (3,6 g, 39,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 253,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 2,85 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 4H).

Intermediario 2, etapa 2: 4-(2-morfolin-4-iletoxi)anilina



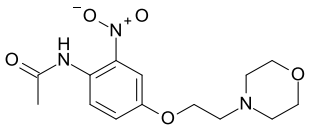
A una solución de 4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]morfolina (3,5 g, 13,87 mmol, 1 equiv.) en MeOH (40 ml) se agregó 10 % de Pd/C (0,67 g, 0,630 mmol, 0,050 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título crudo (2,7 g, 87,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 223,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Intermediario 2, etapa 3: N-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]acetamida



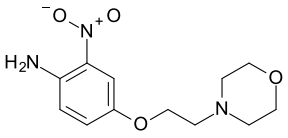
A una solución agitada de 4-(2-morfolin-4-iletoxi)anilina (2,7 g, 12,15 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (5,1 ml, 36,44 mmol, 3 equiv.) en DCM (30 ml) se agregó anhídrido acético (1,49 g, 14,58 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 50 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (2,2 g, 74 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 265,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,17 (br s, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,77 - 3,73 (m, 4H), 2,81 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).

Intermediario 2, etapa 4: N-[4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-fenil]acetamida



A una solución agitada de N-[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]acetamida (1,8 g, 6,81 mmol, 1 equiv.) en anhídrido acético (20 ml, 180,35 mmol, 26,48 equiv.) se agregó por goteo ácido nítrico (2,6 ml, 37,88 mmol, 5,56 equiv.) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora más. La mezcla se inactivó mediante la adición cuidadosa de H_2O helada (150 ml). Luego, la mezcla se basificó mediante la adición de NaOH 1 N hasta que se alcanzó un pH de 9. Esto se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título crudo (1,8 g, 85,4 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS: m/z = 310,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

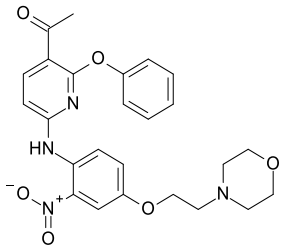
Intermediario 2, etapa 5: 4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilina



A una solución agitada de N-[4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-fenil]acetamida (1,8 g, 3,23 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de EtOH (15 ml) y H_2O (5 ml) se agregó hidróxido de potasio (1,63 g, 29,1 mmol, 5 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La

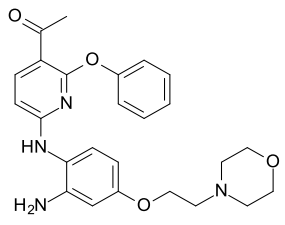
mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se vertió en H_2O (100 ml). Esto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título crudo (1,2 g, 77,1 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS: m/z = 268,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,58 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,77 - 3,74 (m, 4H), 2,80 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 4H).

Etapa 1: 1-[6-[4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilino]-2-fenoxi-3-piridil]etanona



A una solución agitada de 4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilina (intermediario 2 del ejemplo 53) (150 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se agregaron 1-(6-cloro-2-fenoxi-3-piridil)etanona (intermediario 1 del ejemplo 53) (139 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.), K_2CO_3 (233 mg, 1,68 mmol, 3 equiv.), Xantphos (130 mg, 0,22 mmol, 0,4 equiv.) y Pd2(dba)3 (103 mg, 0,110 mmol, 0,200 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (230 mg, 75,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido naranja. LC-MS: m/z = 479,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

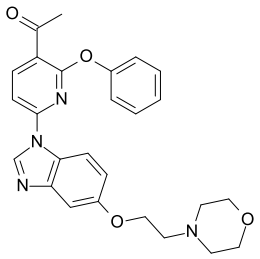
Etapa 2: 1-[6-[2-amino-4-(2-morfolinoetoxi)anilino]-2-fenoxi-3-piridil]etanona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2, intermediario 2 del ejemplo 53, el

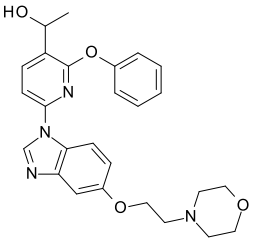
compuesto del título (160 mg, 94,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 449,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-fenoxi-3-piridil]etanona



Una solución de 1-[6-[2-amino-4-(2-morfolinoetoxi)anilino]-2-fenoxi-3-piridil]etanona (140 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.) en ortoformiato de trimetilo (10 ml, 6,24 mmol, 20 equiv.) se agitó a 125 °C durante 24 horas. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secarse. El residuo se suspendió en MeOH (10 ml). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó. El compuesto del título (70 mg, 48,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 479,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-fenoxi-3-piridil]etanol

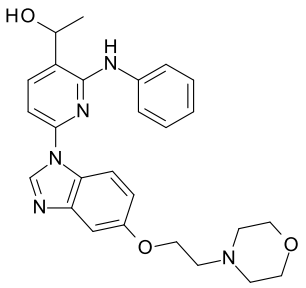


A una solución agitada de 1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-fenoxi-3-piridil]etanona (70 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en MeOH (2 ml) se agregó $NaBH_4$ (17 mg, 0,46 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NH_4C1 acuoso saturado. Esto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Columna Phenomenex Gemini-NX C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm). Velocidad de flujo 30 ml/min. Gradiente: de 24 % a 54 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min), luego

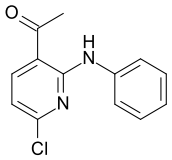
100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (47,6 mg, 67 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 461,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,68 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 3H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,22 (br d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,64 (br d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 2,81 (br t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,60 (br s, 4H), 1,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 55

1-[2-anilino-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

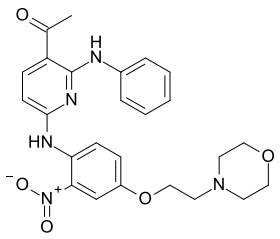


Etapa 1: 1-(2-anilino-6-cloro-3-piridil)etanona



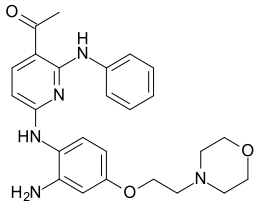
A una solución agitada de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 500 mg, 2,88 mmol, 1 equiv.) en CH_3CN (8 ml) se agregaron anilina (0,26 ml, 2,88 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (796 mg, 5,76 mmol, 2 equiv.). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (400 mg, 56,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 247,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[2-anilino-6-[4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilino]-3-piridil]etanona



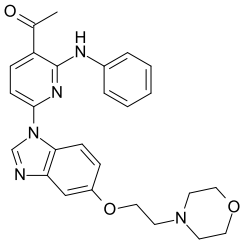
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 53, el compuesto del título (200 mg, 51,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido rojo. LC-MS: m/z = 478,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[6-[2-amino-4-(2-morfolinoetoxi)anilino]-2-anilino-3-piridil]etanona



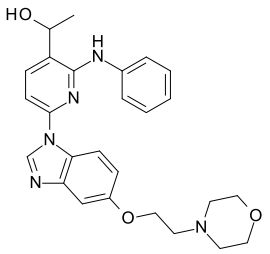
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2, intermediario 2 del ejemplo 53, el compuesto del título (160 mg, 85,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 448,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[2-anilino-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 53, el compuesto del título (90 mg, 80 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 458,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

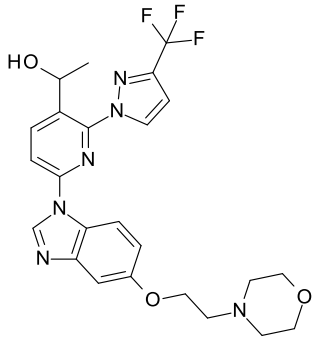
Etapa 5: 1-[2-anilino-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



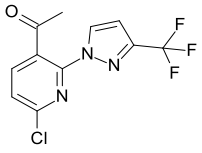
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 53, el compuesto del título (34,1 mg, 42,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado rosa después de la purificación mediante HPLC preparativa: Columna Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo 25 ml/min. Gradiente: de 29 % a 59 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (9 min), luego 100 % de CH_3CN (0,5 min). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,69 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,58 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,32 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,24 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,11 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,0-7,1 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H, *J* = 2,1, 9,1 Hz), 5,05 (q, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,21 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 3,7-3,8 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 2,6-2,7 (m, 4H), 1,60 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz). LC-MS: m/z = 460,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 62

1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol



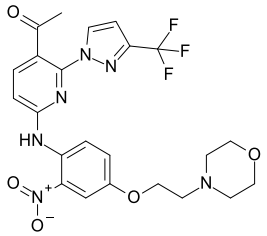
Etapa 1: 1-[6-cloro-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 64, con 3-

(trifluorometil)pirazol (400 mg, 2,94 mmol, 1,02 equiv.), el compuesto del título (650 mg, 74 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 290,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,55 - 8,49 (m, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 3H).

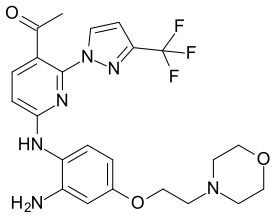
Etapa 2: 1-[6-[4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilino]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 53 (tiempo de reacción de 16 h, temperatura de 90 °C), el compuesto del título (210 mg, 31,3 % de rendimiento) se obtuvo como una goma roja. LC-MS: m/z = 521,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Gemini-NX C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm). Velocidad de flujo 25 ml/min. Gradiente: de 36 % a 66 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (0,5 min).

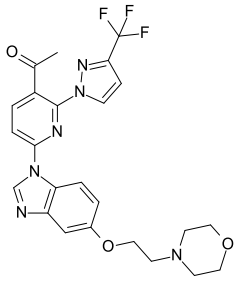
Etapa 3: 1-[6-[2-amino-4-(2-morfolinoetoxi)anilino]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona



A una mezcla de 1-[6-[4-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilino]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (200 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.) y NH_4Cl (205 mg, 3,83 mmol, 9,97 equiv.) en EtOH (10 ml) y H_2O (3 ml) se agregó Fe (108 mg, 1,93 mmol, 5,03 equiv.) en tres porciones a 20 °C. Cuando se completó la adición de Fe, la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla negra se enfrió hasta RT y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en 10 ml de CH_3CN. La suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (180 mg, 95,5 % de

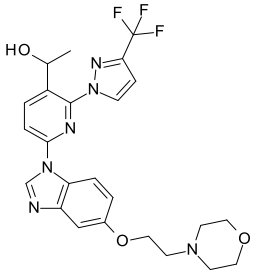
rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 491,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,31 - 8,26 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 6,43 - 6,41 (m, 1H), 6,36 - 6,29 (m, 3H), 4,59 - 4,45 (m, 2H), 4,22 - 4,02 (m, 4H), 3,49 - 2,92 (m, 6H), 2,16 - 2,10 (m, 3H).

Etapa 4: 1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona



A una solución de 1-[6-[2-amino-4-(2-morfolinoetoxi)anilino]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (180 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en EtOH (5 ml) se agregaron trimetoximetano (389 mg, 3,67 mmol, 10 equiv.) y ácido p-toluensulfónico (6 mg, 0,040 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se enfrió hasta RT y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DCM (20 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$. acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se concentró hasta secarse para obtener el compuesto del título crudo (120 mg, 65,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 501,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,53 - 8,50 (m, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,79 - 6,76 (m, 1H), 4,70 - 4,30 (m, 2H), 4,04 - 3,73 (m, 4H), 3,37 - 2,77 (m, 6H), 2,36 - 2,31 (m, 3H).

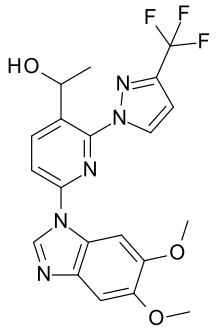
Etapa 5: 1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol



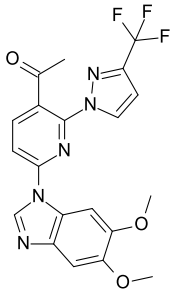
1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (50 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DCM (1 ml) con agitación a 20 °C. Se agregó MeOH (0,5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó $NaBH_4$ (15 mg, 0,4 mmol, 4 equiv.) por porciones. La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante la adición de 5 gotas de solución de NH_4Cl acuoso saturado, luego se agregó ácido fórmico hasta que se alcanzó un pH de 7. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Gemini-NX C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm). Velocidad de flujo 30 ml/min. Gradiente: de 28 % a 58 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (9,5 mg, 17,8 % de rendimiento) se obtuvo como una goma incolora. LC-MS: m/z = 503,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,96 - 8,85 (m, 1H), 8,63 - 8,59 (m, 1H), 8,53 - 8,49 (m, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 5,56 - 5,48 (m, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 4H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 4H), 1,54 - 1,45 (m, 3H).

Ejemplo 63

1-[6-(5,6-dimetoxibenzimidazol-1-il)-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol

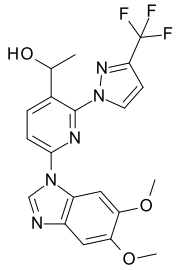


Etapa 1: 1-[6-(5,6-dimetoxibenzimidazol-1-il)-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona



A una solución de 1-[6-cloro-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (obtenida como en la etapa 1 del ejemplo 62) (100 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) y 5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol (62 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en CH_3CN (5 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (225 mg, 0,69 mmol, 2 equiv.) y CsF (10 mg, 0,07 mmol, 0,19 equiv.). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 (tres veces). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Luego, la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Gemini-NX C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm). Velocidad de flujo 30 ml/min. Gradiente: de 28 % a 58 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (25 mg, 12,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 431,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

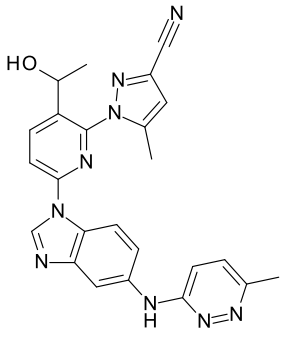
Etapa 2: 1-[6-(5,6-dimetoxibenzimidazol-1-il)-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol



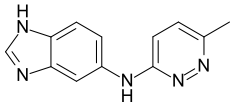
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 62, el compuesto del título (8,5 mg, 39,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Gemini-NX C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm). Velocidad de flujo 30 ml/min. Gradiente: de 28 % a 58 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). LC-MS: m/z = 434,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,82 - 8,77 (m, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 6H), 1,54 - 1,47 (m, 3H).

Ejemplo 64

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

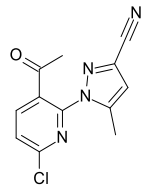


Intermediario 1: N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina



Una mezcla de 5-aminobenzimidazol (8,0 g, 60,1 mmol, 1,0 equiv.) y 3-cloro-6-metilpiridazina (7,34 g, 57,08 mmol, 0,950 equiv.) en ^{i}PrOH (120 ml) se agitó a 120 °C durante 72 horas. La suspensión marrón oscura se concentró al vacío y el residuo se trituró en MeOH (60 ml). El sólido se recolectó mediante filtración y se trituró en DCM (40 ml). El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con DCM y se secó. El compuesto del título (10 g, 71,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 226,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9,60 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,04 - 4,15 (m, 1H), 2,49 (s, 3H).

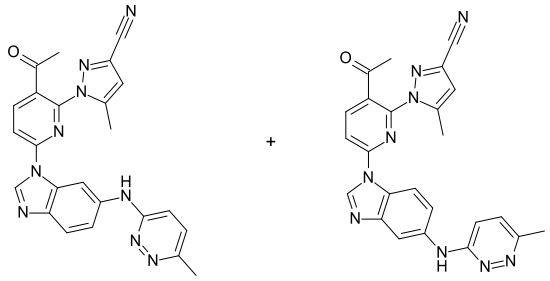
Etapa 1: 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 5 g, 28,81 mmol, 1 equiv.), 5-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (2,93 g, 27,37 mmol, 0,950 equiv.) y DIPEA (14,3 ml, 86,42 mmol, 3 equiv.) en DMSO (50 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 300 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash

(gel de sílice, de 0 % a 35 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (5,3 g, 70,6 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 261,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

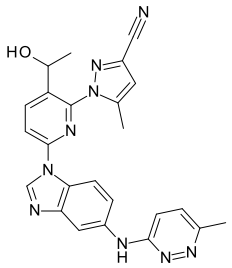
Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Una mezcla de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (5,3 g, 20,33 mmol, 1 equiv.), N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (intermediario 1) (4,58 g, 20,33 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (5,62 g, 40,66 mmol, 2 equiv.) en DMSO (50 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se vertió en H_2O (500 ml). Se precipitó un sólido. Esto se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (250 mm x 70 mm x 15 µm). Velocidad de flujo 140 ml/min. Gradiente: de 20 % a 50 % de CH_3CN en (H_2O con 0,225 % de ácido fórmico v/v) (35 min), luego 100 % de CH_3CN (1 min). Se obtuvo una mezcla de los 2 compuestos del título. La mezcla se purificó mediante NPLC preparativa: columna Welch Ultimate XB-SiOH (250 mm x 70 mm x 10 um). Velocidad de flujo 140 ml/min. Gradiente: de 20 % a 60 % de EtOH en hexano (20 min), luego 100 % de EtOH (3 min) para obtener 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (1,1 g, 12 % de rendimiento) como un sólido marrón claro y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (600 mg, 6,6 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 450,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,31 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50 (br s, 3H), 2,19 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 450,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,30 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,47 (d,

J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,9, 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (br s, 3H), 2,20 (s, 3H).

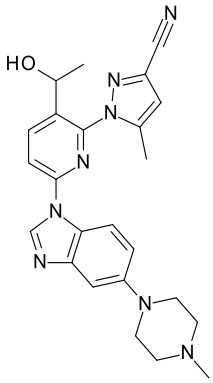
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



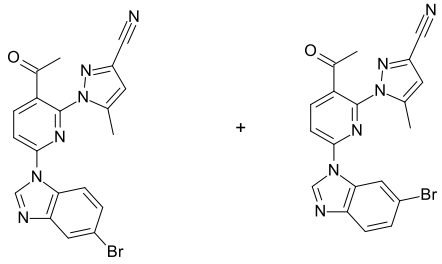
A una solución de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (600 mg, 1,33 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se agregó $NaBH_4$ (151 mg, 3,99 mmol, 2,99 equiv.) a 0 °C. Se continuó la agitación a 0 °C durante 1 hora. Se agregó DMF (5 ml) a la mezcla, que se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se agregó $NaBH_4$ (76 mg, 2 mmol, 1,5 equiv.). El baño de enfriamiento se retiró y se continuó la agitación a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de H_2O (50 ml) y luego se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo 60 ml/min. Gradiente: de 19 % a 49 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (11 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (400 mg, 65 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco liofilizado. LC-MS: m/z = 452,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 65

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



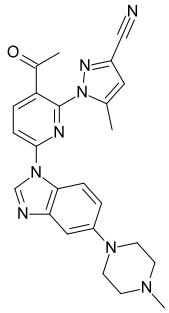
Etapa 1: 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-(6-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 5-bromo-1H-benzimidazol (1,51 g, 7,67 mmol, 1 equiv.) en DMSO (15 ml) se agregaron 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 64) (2,0 g, 7,67 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (1,51 g, 15,34 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (de 20 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener una mezcla de ambos compuestos del título. Esta mezcla se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (150 mm x 40 mm x 15 µm). Velocidad de flujo: 60 ml/min. Gradiente: de 53 % a 63 % de CH_3CN en (H_2O con 0,225 % de ácido fórmico v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min) para obtener 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (750 mg, 23,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro liofilizado y el compuesto 1-[3-acetil-6-(6-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (400 mg, 12,4 % de rendimiento) como un sólido liofilizado amarillo claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 421,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,67 (s,

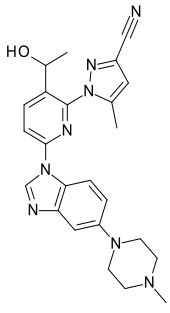
3H), 2,25 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 421,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,67 - 8,52 (m, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,90 (br d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 1-metilpiperazina (71 mg, 0,710 mmol, 2 equiv.) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregaron 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.), Cs_2CO_3 (348 mg, 1,07 mmol, 3 equiv.) y t-Buxphos-Pd-G3 (N.° CAS 1447963-75-8) (28 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). La suspensión gris se agitó a 90 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 20 % de MeOH en DCM, detección UV). El compuesto del título (30 mg, 19,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 441,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

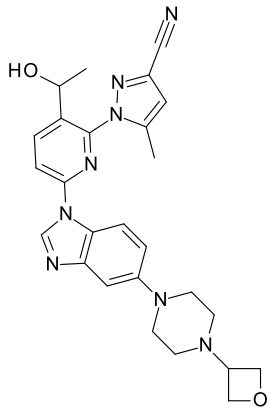
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



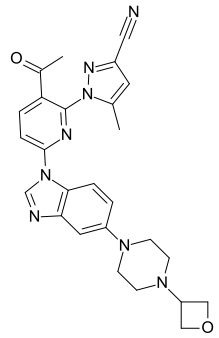
A una solución agitada de 1-[3-acetil-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó $NaBH_4$ (8 mg, 0,2 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. Se continuó la agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 ml). Se agregó DCM (10 ml) a la mezcla de reacción. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 25 % a 55 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (4 mg, 13,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 443,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,85 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,76 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 4H), 2,69 - 2,63 (m, 4H), 2,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 6H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 67

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

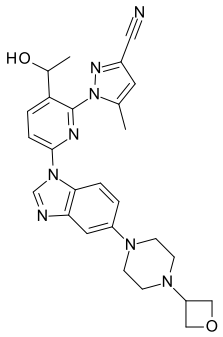


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 65, a partir de 1-(oxetan-3-il)piperazina (101 mg, 0,71 mmol, 2 equiv.) y mediante el uso de H_2O (0,06 ml, 3,56 mmol, 10 equiv.) como reactivo adicional, el compuesto del título (40 mg, 23,3 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 473,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

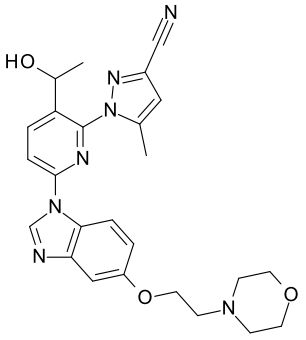


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 65, a una temperatura de -40 °C y un tiempo de reacción de 30 min, el compuesto del título (15,6 mg, 38,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 485,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

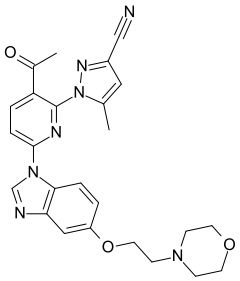
Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Gemini-NX C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm). Velocidad de flujo: 30 ml/min. Gradiente: de 15 % a 45 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,83 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,79 - 4,70 (m, 3H), 4,67 - 4,62 (m, 2H), 3,57 (quin, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,24 (br s, 4H), 2,55 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 68

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

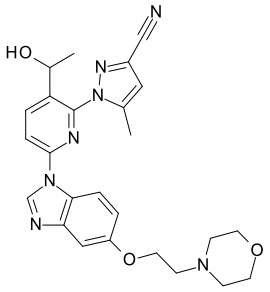


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A partir de 2-morfolinoetanol (124 mg, 0,95 mmol, 2 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 65, el compuesto del título (30 mg, 13,4 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 472,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

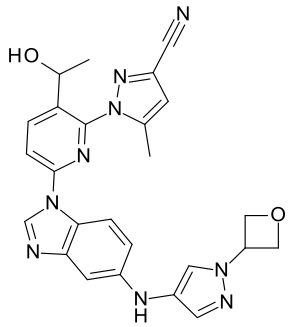


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 65, a -40 °C durante 2 h, luego a -10 °C durante 10 min, el compuesto del título (6,8 mg, 22,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 474,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

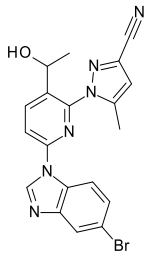
Purificación mediante HPLC preparativa: columna Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 28 % a 58 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 1,8, 8,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,76 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 4H), 2,85 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 71

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



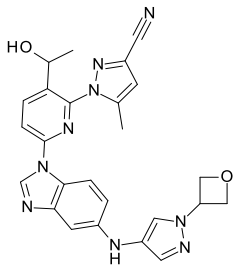
Etapa 1: 1-[6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A partir de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 65) (750 mg, 1,78 mmol, 1 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 65, el compuesto del título crudo

(después del tratamiento de extracción) (750 mg, 99,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 425,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,81 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,42 - 2,39 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

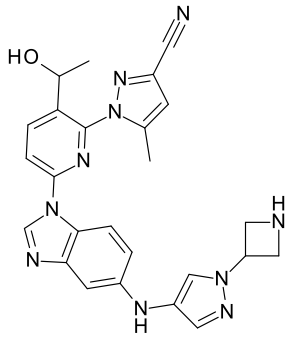
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



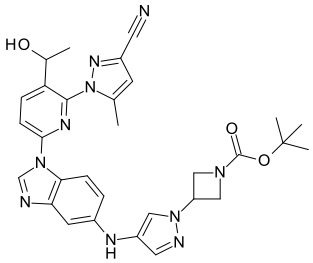
A una solución de 1-[6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregaron 1-(3-oxetanil)-1H-pirazol-4-amina (39 mg, 0,280 mmol, 1,2 equiv.), Cs_2CO_3 (154 mg, 0,47 mmol, 2 equiv.) y RuPhos-Pd-G3 (20 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 100 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con MeOH (20 ml), se trató con resina de tiourea y se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 16 % a 46 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). El compuesto del título (57,1 mg, 45,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blancuzco. LC-MS: m/z = 482,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,79 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 2,3, 8,9 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,52 (quin, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 4,75 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 72

1-[6-[5-[[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

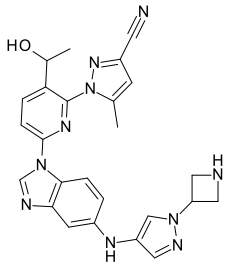


Etapa 1: ter-butil 3-[4-[[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato



A una solución de 1-[6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (140 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregaron ter-butil 3-(4-aminopirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato (95 mg, 0,4 mmol, 1,2 equiv.), Cs_2CO_3 (216 mg, 0,66 mmol, 2 equiv.) y RuPhos-Pd-G3 (28 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 4 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM, detección UV). El compuesto del título (150 mg, 78,1 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite marrón. LC-MS: m/z = 581,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

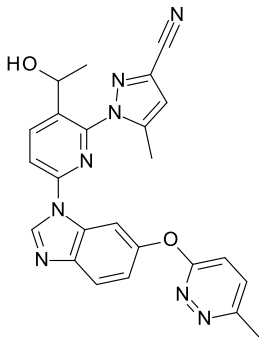
Etapa 2: 1-[6-[5-[[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



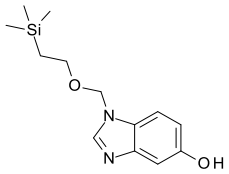
A una solución de ter-butil 3-[4-[[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato (140 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en DCM (2 ml) se agregó HCl en 1,4-dioxano (2,0 ml, 8 mmol, 33,18 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 6 % a 36 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (27,9 mg, 22,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 481,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,93 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,91 (dd, *J* = 1,9, 8,8 Hz, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 1H), 4,55 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 3,92 (br t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,26 (br d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 74

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

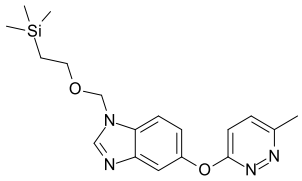


Etapa 1: 1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-ol



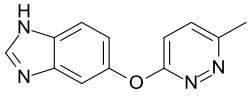
Una mezcla de 1H-benzimidazol-5-ol (1,0 g, 7,45 mmol, 1 equiv.), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,98 ml, 11,18 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (1,93 g, 14,91 mmol, 2 equiv.) en DCM (30 ml) se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego a 40 °C durante 16 horas. Se agregó más cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,66 ml, 3,73 mmol, 0,5 equiv.) y se continuó la agitación a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se inactivó con H_2O (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM). El compuesto del título (600 mg, 30,4 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 265,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: trimetil-[2-[[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]metoxi]etil]silano



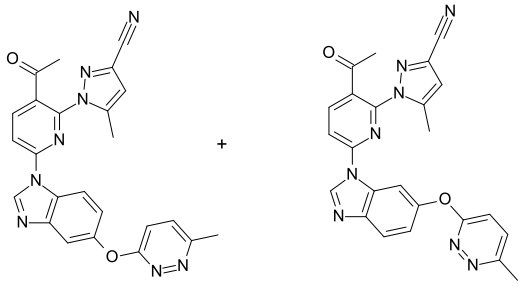
Una mezcla de 1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-ol (0,6 g, 2,27 mmol, 1 equiv.), 3-cloro-6-metilpiridazina (292 mg, 2,27 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (0,63 g, 4,54 mmol, 2 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó a 140 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se inactivó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM). El compuesto del título (800 mg, 79,1 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite marrón. LC-MS: m/z = 357,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 5-(6-metilpiridazin-3-il)oxi-1H-benzimidazol



Una solución de trimetil-[2-[[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]metoxi]etil]silano (1,1 g, 3,09 mmol, 1 equiv.) en TFA (5 ml, 61,62 mmol, 19,97 equiv.) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa acuosa se liofilizó para obtener el compuesto del título (900 mg, sal de TFA) como una goma amarilla. Este producto se absorbió en DCM (100 ml) y se trató con K_2CO_3. Se continuó la agitación a 30 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 1 % a 33 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (9 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min).El compuesto del título (520 mg, 74,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo. LC-MS: m/z = 226,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

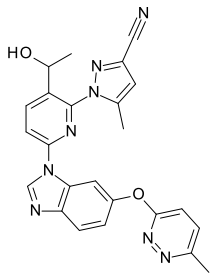
Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 64 y con un tiempo de reacción de 3 horas. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 30 % a 60 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (8,5 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). Purificación adicional mediante SFC quiral realizada para separar los 2 regioisómeros (Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm x 10 µm), velocidad de flujo: 80 ml/min. 70 % (0,1 % de NH_4OH en MeOH) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (38 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido liofilizado blanco y 1-[3-acetil-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (44 mg, 12,7 % de rendimiento) como un sólido liofilizado blanco. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 451,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,00 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz,

1H), 7,26 (dd, *J* = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 451,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,01 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 1,7, 8,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

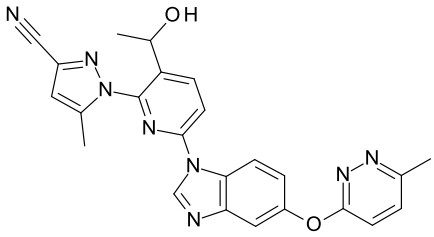
Etapa 5: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 1-[3-acetil-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (10 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) en metanol (3 ml) se agregó $NaBH_4$ (2 mg, 0,05 mmol, 2,38 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se purificó directamente mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/lmin. Gradiente: de 28 % a 58 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (8,5 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (7,6 mg, 75,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 453,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,00 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 75

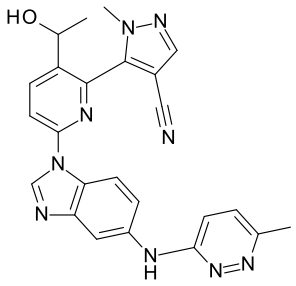
1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



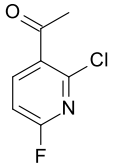
A partir de 1-[3-acetil-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 4 del ejemplo 74) (38 mg, 0,08 mmol, 1 equiv.) y de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 74, el compuesto del título (25,3 mg, 66,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 28 % a 58 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (8,5 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 453,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,00 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 76

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-4-carbonitrilo

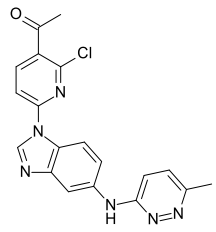


Etapa 1: 1-(2-cloro-6-fluoro-3-piridil)etanona



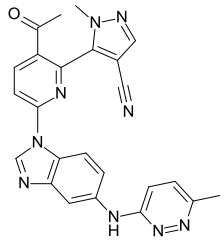
Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-6-fluoro-piridina (5,0 g, 23,76 mmol, 1 equiv.), tributil(1-etoxivinil)estaño (10,3 g, 28,51 mmol, 1,2 equiv.), K_2CO_3 (9,85 g, 71,28 mmol, 3 equiv.) y trifenilfosfina de dicloropaladio (3,34 g, 4,75 mmol, 0,2 equiv.) en una mezcla de 1,4-dioxano (80 ml) y H_2O (5 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en solución de KF acuoso saturado (50 ml) y se agitó durante 2 horas. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se trataron con HCl 2N (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Luego, la mezcla se basificó mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso hasta que se alcanzó un pH de 8. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (1,9 g, 46,1 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,13 (dd, *J* = 7,6, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 3,3, 8,4 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H).

Etapa 2: 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



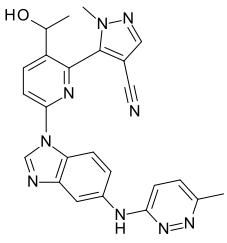
Una solución de 1-(2-cloro-6-fluoro-3-piridil)etanona (1,9 g, 10,95 mmol, 1 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (3,8 ml, 21,89 mmol, 2 equiv.) y N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (obtenido como en el intermediario 1 del ejemplo 64) (2,47 g, 10,95 mmol, 1 equiv.) en DMSO (30 ml) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante NPLC preparativa: columna Welch Ultimate XB-SiOH (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 10 % a 50 % de EtOH en hexano (25 min), luego 100 % de EtOH (4 min). El compuesto del título (500 mg, 1,32 mmol, 12,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 379,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,30 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 2H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (br s, 3H).

Etapa 3: 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-4-carbonitrilo



A una solución de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (100 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (6 ml) y H_2O (0,3 ml) se agregaron 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-4-carbonitrilo (92 mg, 0,4 mmol, 1,5 equiv.), Na_2CO_3 (84 mg, 0,79 mmol, 3 equiv.) y $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (43 mg, 0,05 mmol, 0,200 equiv.). La mezcla de reacción marrón se agitó a 100 °C durante 8 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se vertió en H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM). El compuesto del título (20 mg, 16 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 450,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-4-carbonitrilo

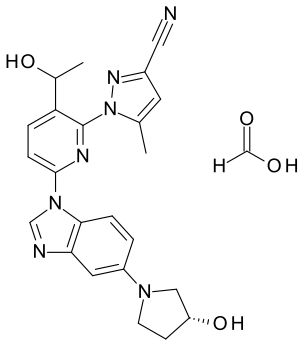


De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 75, con un tiempo de reacción de 1 h, el compuesto del título (2,2 mg, 9,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo claro. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 2 % a 32 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). LC-MS: m/z = 452,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ =

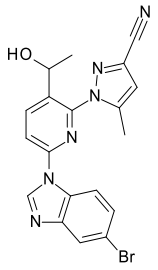
8,90 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,34 (br s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 1,9, 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,59 - 1,41 (m, 3H).

Ejemplo 77

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

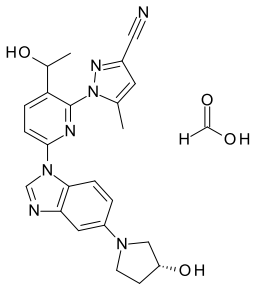


Etapa 1: 1-[6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una suspensión de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 65) (750 mg, 1,78 mmol, 1 equiv.) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se agregó $NaBH_4$ (202 mg, 5,34 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título crudo (750 mg, 99,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 425,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,50 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,81 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,42 - 2,39 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

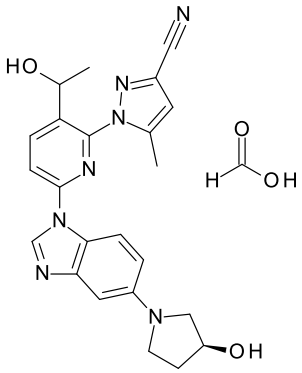
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 de ejemplo 71, con (R)-3-hidroxipirrolidina (0,02 ml, 0,26 mmol, 1,1 equiv.), el compuesto del título (17,3 mg, 16,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 15 % a 45 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 430,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,80 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 2,0, 9,1 Hz, 1H), 4,77 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 2H), 3,41 (dt, *J* = 3,8, 8,7 Hz, 1H), 3,28 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 78

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

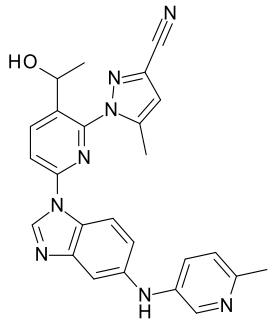


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 71, con (S)-3-hidroxipirrolidina (0,02 ml, 0,260 mmol, 1,1 equiv.), el compuesto del título (21,6 mg,

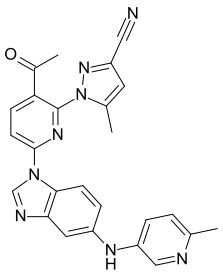
18,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 15 % a 45 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 430,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,78 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 2H), 6,78 (dd, *J* = 2,3, 9,1 Hz, 1H), 4,77 - 4,72 (m, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,39 (dt, *J* = 3,4, 8,6 Hz, 1H), 3,25 (br s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 81

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



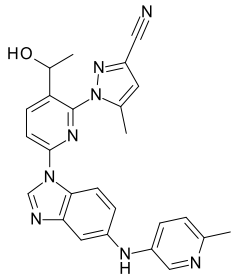
Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Se burbujeó argón durante 5 min a través de una suspensión de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 65) (37 mg, 0,087 mmol, 1 equiv.), (6-metil-3-piridil)amina (19 mg, 0,175 mmol, 2 equiv.) y Cs_2CO_3 (85 mg, 0,262 mmol, 3 equiv.) a RT en 1,4-dioxano (1,2 ml). Luego, se agregó tBuXphos-Pd-G3 (7 mg, 0,009 mmol, 0,1 equiv.), el vial se selló, la

mezcla luego se calentó hasta 90 °C y se continuó la agitación durante 4 horas. Se agregó más tBuXphos-Pd-G3 (7 mg, 0,009 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 4 h más a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se adsorbió en gel de sílice y se purificó directamente mediante cromatografía flash (12 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM/MeOH 9:1] en DCM). El producto aislado se purificó nuevamente mediante cromatografía flash (10 g de Si-NH2, de 20 % a 100 % de EtOAc en heptano). El compuesto del título (21,7 mg, 46,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 449,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

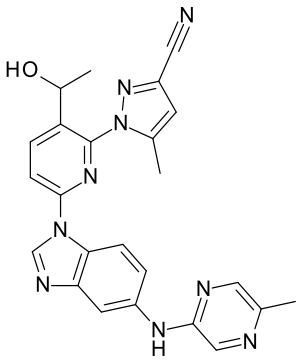
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



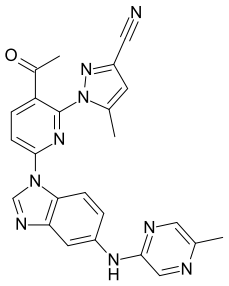
A una solución de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (22 mg, 0,041 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,123 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (4 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM/MeOH 9:1] en DCM). El compuesto del título (11 mg, 58,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 451,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 82

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

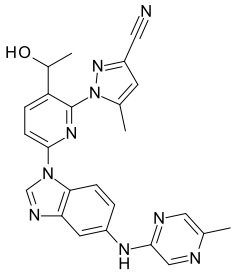


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con (5-metilpirazin-2-il)amina (19 mg, 0,175 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (12 mg, 29 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 450,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

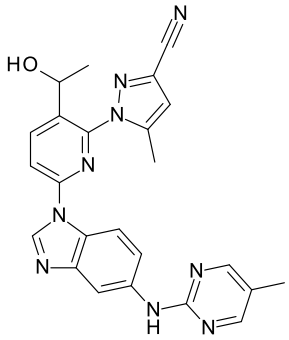
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



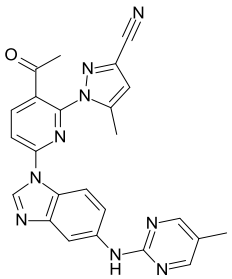
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 81, el compuesto del título (4,5 mg, 37,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 452,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 83

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

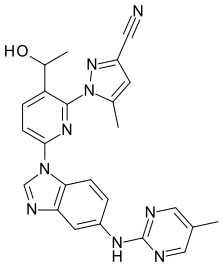


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con (5-metilpirimidin-2-il)amina (27 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (14,1 mg, 25,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 450,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

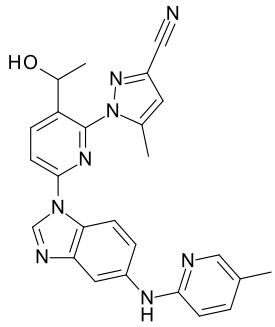
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



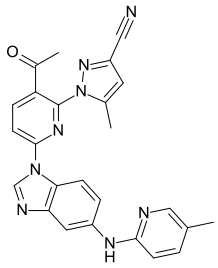
A una mezcla de 1-[3-acetil-6-[5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (14 mg, 0,031 mmol, 1 equiv.) en MeOH (0,4 ml) se agregó $NaBH_4$ (3 mg, 0,076 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Luego, se agregó THF (0,4 ml) a la mezcla que se convirtió en una solución transparente. Se continuó la agitación a 0 °C durante 15 min más. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (4 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM/MeOH 9:1] en DCM). El compuesto del título (9,2 mg, 63,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 452,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 84

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-2-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

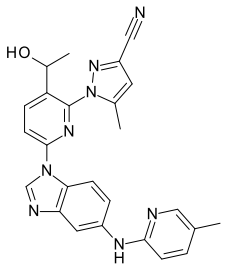


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(5-metil-2-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con (5-metil-2-piridil)amina (26 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (27,5 mg, 46,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 449,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

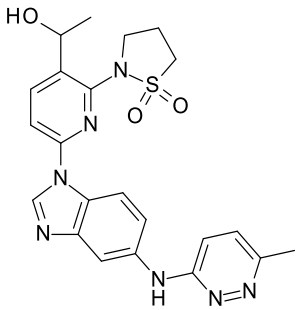
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-2-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



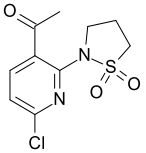
A una mezcla de 1-[3-acetil-6-[5-[(5-metil-2-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (27 mg, 0,061 mmol, 1 equiv.) en MeOH (0,8 ml) y THF extra seco (0,8 ml), se agregó $NaBH_4$ (3 mg, 0,076 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (4 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM/MeOH 9:1] en DCM). El compuesto del título (21 mg, 72,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 451,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 85

1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

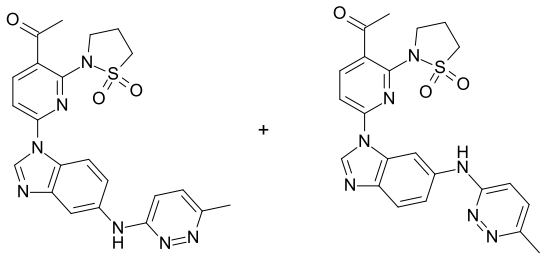


Etapa 1: 1-[6-cloro-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-3-piridil]etanona



A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 500 mg, 2,88 mmol, 1 equiv.) en DMSO (10 ml) se agregaron 1,1-dióxido de isotiazolidina (349 mg, 2,88 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (1,19 g, 8,64 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a 100 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (480 mg, 60,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido rojo claro. LC-MS: m/z = 274,8 $[M+H]^+$, ESI pos.

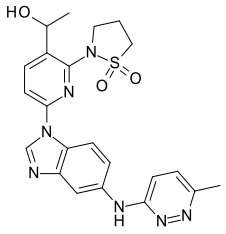
Etapa 2: 1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-5-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



A una solución de 1-[6-cloro-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-3-piridil]etanona (460 mg, 1,67 mmol, 1 equiv.) en DMSO (10 ml) se agregaron N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (obtenida como en el intermediario 1 del ejemplo 64) (453 mg, 2,01 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (694 mg, 5,02 mmol, 3 equiv.). La suspensión marrón se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se purificó directamente mediante HPLC preparativa: columna Waters Xbridge C18 (150 mm x 50 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 60 ml/min. Gradiente: de 16 % a 46 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (11 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). Se aisló una mezcla 1:1 de los 2 compuestos del título (150 mg). Purificación adicional mediante SFC quiral (Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 70 ml/min. 50 % (1 % de NH_4OH en isopropanol) para obtener 1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (55 mg, 7,1 % de rendimiento) como un sólido marrón y 1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-5-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (35 mg, 4,5 % de rendimiento) como un sólido gris. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 464,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,52 - 2,59 (m, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,26 (t, *J* = 7,50 Hz, 2 H) 4,25 (t, *J* = 6,82 Hz, 2 H) 6,96 (d, *J* = 9,13 Hz, 1 H) 7,03

- 7,07 (m, 1 H) 7,07 - 7,10 (m, 1 H) 7,35 (d, *J* = 8,38 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 8,63 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J* = 8,25 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,74 (d, *J* = 1,75 Hz, 1 H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 464,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

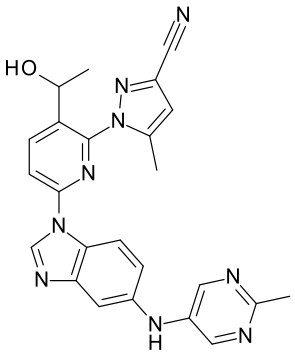
Etapa 3: 1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



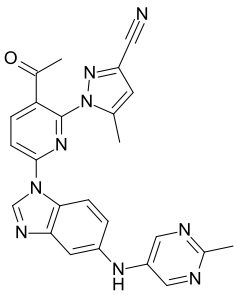
A una solución de 1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (45 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) se agregó $NaBH_4$ (112 mg, 0,29 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (5 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Gemini-NX (75 mm x 30 mm x 30 µm). Velocidad de flujo: 30 ml/min. Gradiente: de 10 % a 40 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). El compuesto del título (17,5 mg, 38,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 466,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1,56 (d, *J* = 6,36 Hz, 3 H) 2,54 - 2,63 (m, 5 H) 3,35 - 3,39 (m, 2 H) 4,10 - 4,19 (m, 1 H) 4,33 (dt, *J* = 10,70, 7,06 Hz, 1 H) 5,48 - 5,56 (m, 1 H) 7,15 (d, *J* = 9,17 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,37 (d, *J* = 9,05 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,68 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J* = 8,44 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 9,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H).

Ejemplo 86

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

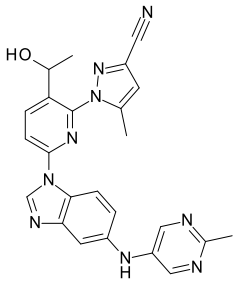


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con (2-metilpirimidin-5-il)amina (26 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (41,5 mg, 70 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 450,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

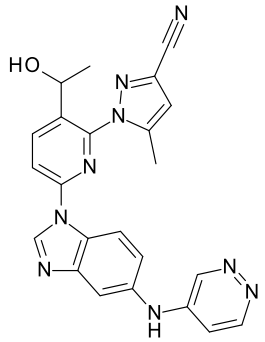
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



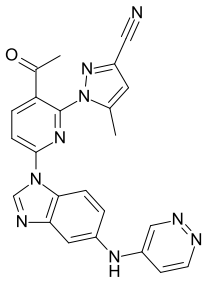
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (24,7 mg, 62,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 452,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 87

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-4-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

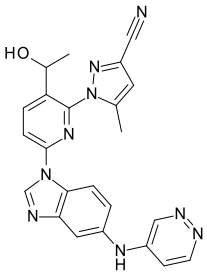


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-(piridazin-4-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con piridazin-4-ilamina (23 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (8,9 mg, 16,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 436,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-4-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

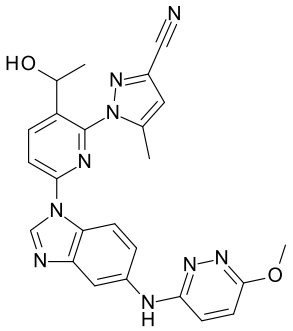


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del

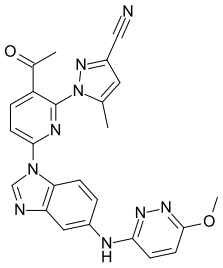
título (4,1 mg, 43 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 438,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 88

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

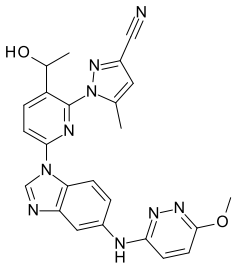


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con (6-metoxipiridazin-3-il)amina (30 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (59,7 mg, 97,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 466,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

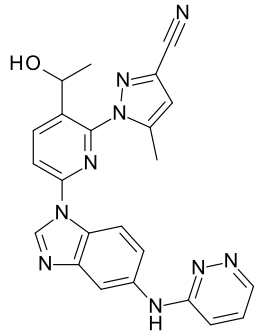
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



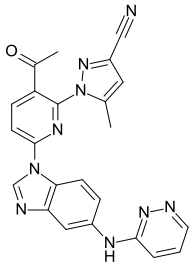
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (38,3 mg, 67,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 468,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 89

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



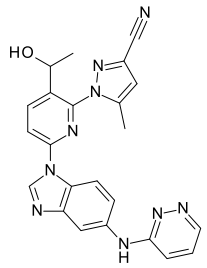
Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con piridazin-3-ilamina (23 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (15,3 mg, 26,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 436,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-

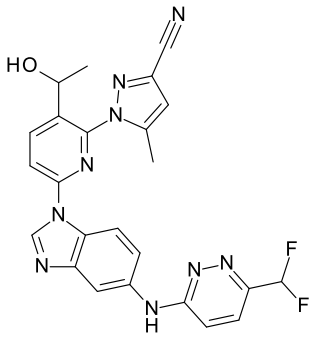
pirazol-3-carbonitrilo



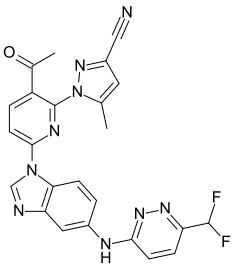
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (9,1 mg, 65 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 438,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 90

1-[6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



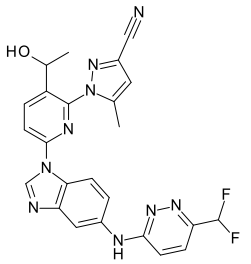
Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con [6-(difluorometil)piridazin-3-il]amina (35 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (35,2 mg, 55 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z =

486,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

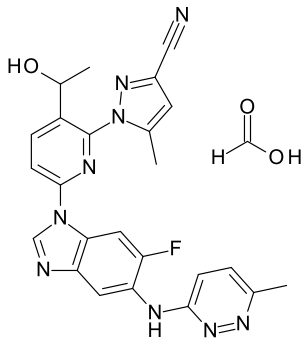
Etapa 2: 1-[6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



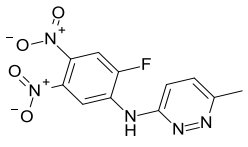
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (15,4 mg, 47 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 488,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 93

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



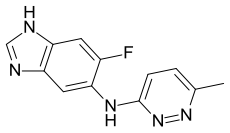
Etapa 1: N-(2-fluoro-4,5-dinitro-fenil)-6-metil-piridazin-3-amina



A una solución de 1,2-difluoro-4,5-dinitro-benceno (1,0 g, 4,9 mmol, 1 equiv.) en DMSO (12 ml) se agregaron 3-amino-6-metilpiridazina (535 mg, 4,9 mmol, 1 equiv.) y ter-butóxido de potasio (1,1 g, 9,8 mmol, 2 equiv.). La suspensión marrón se agitó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml). Se precipitó un sólido.

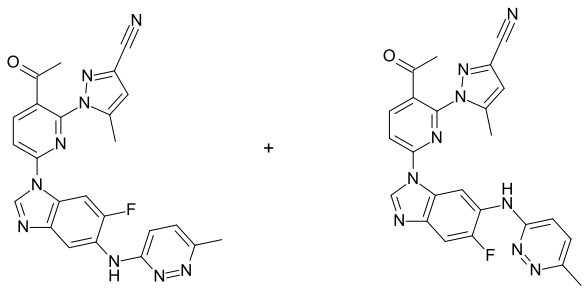
El sólido se recolectó mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título crudo (600 mg, 41,8 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 294,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 6-fluoro-N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina



A una solución de N-(2-fluoro-4,5-dinitro-fenil)-6-metil-piridazin-3-amina (2,5 g, 8,53 mmol, 1 equiv.) en ácido fórmico (30 ml, 795 mmol, 93,27 equiv.) se agregó níquel (333 mg, 5,68 mmol, 0,670 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h en H_2 (45 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se vertió en MeOH (30 ml). Se precipitó un sólido. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó para obtener una primera cosecha del compuesto del título (480 mg). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 80 ml/min. Gradiente: de 1 % a 30 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (20 min), luego 100 % de CH_3CN (5 min). Se obtuvo una segunda cosecha del compuesto del título (860 mg). El compuesto del título (1,34 g, 64,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 244,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12,70 - 12,32 (m, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,51 - 8,37 (m, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,49 (br d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

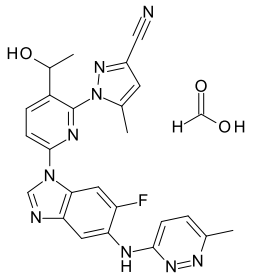
Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 6-fluoro-N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (930 mg,

3,82 mmol, 1 equiv.) en DMSO (20 ml) se agregaron 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 64) (1,2 g, 4,59 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (1,59 g, 11,47 mmol, 3 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante NPLC preparativa: columna Welch Ultimate-XB-SiOH (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 20 % a 60 % de EtOH en hexano (20 min), luego 100 % de EtOH (4 min) para obtener 1-[3-acetil-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (200 mg, 11,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-[3-acetil-6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (500 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 468,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (br s, 3H), 2,23 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 468,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 6: 1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

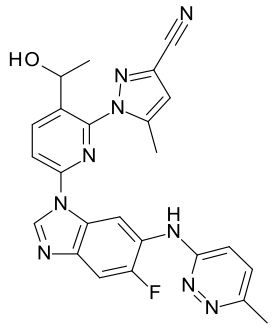


A una solución de 1-[3-acetil-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (200 mg, 0,430 mmol, 1 equiv.) en MeOH (7 ml) y DCM (3 ml) se agregó $NaBH_4$ (49 mg, 1,28 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (5 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante

HPLC preparativa: columna Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 8 % a 38 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (20 min), luego 100 % de CH_3CN (3 min). El compuesto del título (120 mg, 59,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 470,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,00 - 8,89 (m, 1H), 8,61 - 8,46 (m, 2H), 8,24 - 8,12 (m, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 94

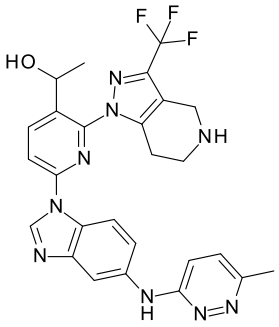
1-[6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



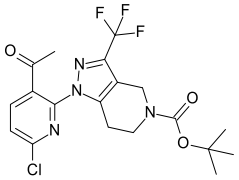
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 93, mediante el uso de MeOH (3 ml) como solvente, el compuesto del título (11,6 mg, 23,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini NX C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm). Velocidad de flujo: 30 ml/min. Gradiente: de 18 % a 48 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). LC-MS: m/z = 470,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1,43 (d, *J* = 6,48 Hz, 3 H) 2,35 - 2,40 (m, 3 H) 2,55 - 2,61 (m, 3 H) 4,72 - 4,84 (m, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H) 8,51 - 8,63 (m, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,00 - 9,09 (m, 1 H).

Ejemplo 97

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol

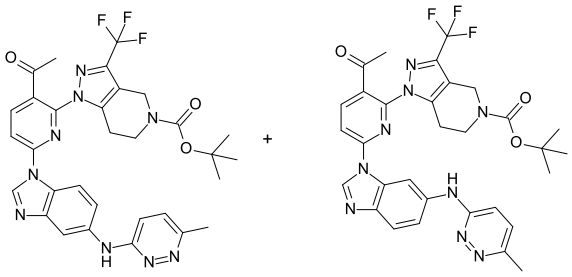


Etapa 1: ter-butil 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato



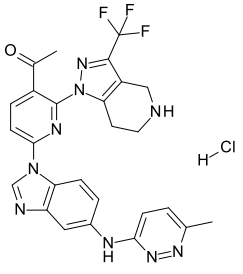
A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 500 mg, 2,88 mmol, 1 equiv.) en DMSO (8 ml) se agregaron DIPEA (745 mg, 5,76 mmol, 2 equiv.) y ter-butil 3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (839 mg, 2,88 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla se enfrió hasta rt, se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 20 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (1,11 g, 86,6 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z = 389,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,77 (br t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,23 (br t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Etapa 2: ter-butil 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato y ter-butil 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 76, con un tiempo de reacción de 72 h a 50 °C, el material crudo se purificó mediante NPLC preparativa: columna Welch Ultimate XB-CN (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 35 % a 75 % (0,1 % de NH_4OH en EtOH v/v) en heptano (15 min), luego 0,1 % de NH_4OH en EtOH (3 min) para obtener ter-butil 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (1,5 g, 40,1 % de rendimiento) como un sólido marrón y ter-butil 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (1,4 g, 38,2 % de rendimiento) como un sólido marrón. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 634,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,90 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,79 (br t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,21 (br t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 634,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,19 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,31 (br s, 9H).

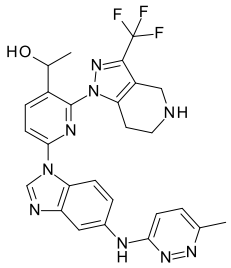
Etapa 3: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona; clorhidrato



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 72, el compuesto del

título crudo (1,2 g, 95 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 534,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

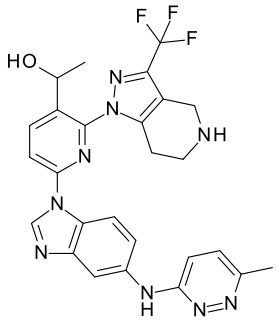
Step 4: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol



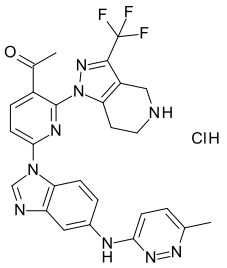
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 93, mediante el uso de MeOH (4 ml) como solvente, el compuesto del título (33,2 mg, 36,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 21 % a 51 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H2O) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). LC-MS: m/z = 536,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,87 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,6, 14,5 Hz, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,14 (br s, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 98

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol

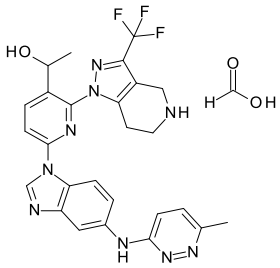


Etapa 1: 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona; clorhidrato



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 72, mediante el uso de ter-butil 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (obtenido como en la etapa 2 del ejemplo 97) (1,4 g, 2,20 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título crudo (1,12 g, 95 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 534,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

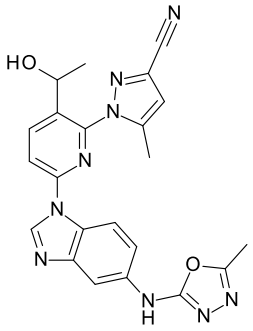
Etapa 2: 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol



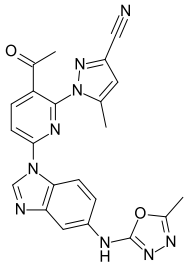
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 93, mediante el uso de MeOH (4 ml) como solvente, el compuesto del título (10,2 mg, 10,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo. Purificación mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 2 % a 32 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (8,5 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 536,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,92 - 8,83 (m, 2H), 8,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 5,26 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,43 (br s, 2H), 3,85 - 3,68 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 103

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

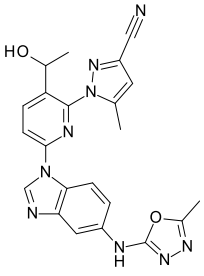


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 81, con (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amina (25 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (15,4 mg, 28,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 440,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

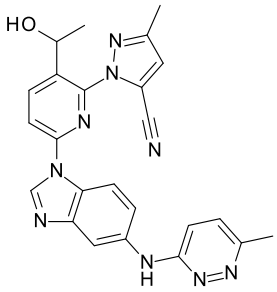


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del

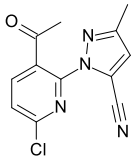
título (8,3 mg, 52,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 442,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 104

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

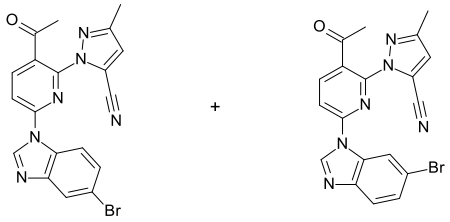


Etapa 1: 2-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido en la etapa 1 del ejemplo 64) (6,03 g, 23,12 mmol) se purificó mediante SFC quiral (Chiral IG (250 mm x 30 mm x 5 µm). 13 % de MeOH). El compuesto del título (747 mg, 11,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 261,1 $[M+H]^+$, ESI pos.; ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

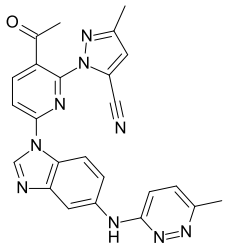
Etapa 2: 2-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 2-[3-acetil-6-(6-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 2-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (459 mg,

1,76 mmol, 1 equiv.) y 5-bromo-1H-benzimidazol (354 mg, 1,76 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (9 ml) se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (402 mg, 398 µl, 2,64 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 24 horas. La mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (25 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM:MeOH 9:1] en DCM). Se requirió una purificación adicional mediante SFC quiral para la separación de los regioisómeros (Chiral OZ-H (250 mm x 20 mm x 5 µm). 50 % (0,2 % de dietilamina) en MeOH) para obtener 2-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (183,5 mg, 24,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. y 2-[3-acetil-6-(6-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (129 mg, 17,1 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 421,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,20 - 9,09 (m, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 421,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,15 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,48 - 8,46 (m, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 1,9, 8,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 2,44 - 2,44 (m, 1H), 2,33 - 2,32 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

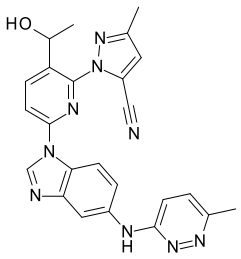
Etapa 3: 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Se burbujeó argón durante 5 min a través de una suspensión de 2-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 0,119 mmol, 1,0 equiv.), (6-metilpiridazin-3-il)amina (26 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.) y Cs_2CO_3 (116 mg, 0,356 mmol, 3,0 equiv.) a RT en 1,4-dioxano (1,2 ml). Luego, se agregó [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf (17 mg, 0,024 mmol, 0,2 equiv.), el vial se selló, la mezcla luego se calentó hasta 80 °C y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se adsorbió en gel de sílice y se purificó directamente mediante cromatografía

flash (12 g de gel de sílice, de 0 % a 100 % de [DCM/MeOH 9:1] en DCM). El compuesto del título (36,8 mg, 65,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 450,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

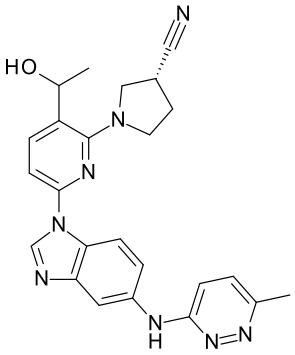
Etapa 4: 2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



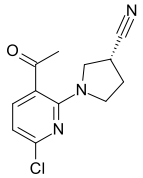
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (11,3 mg, 30,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 452,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 105

(3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo

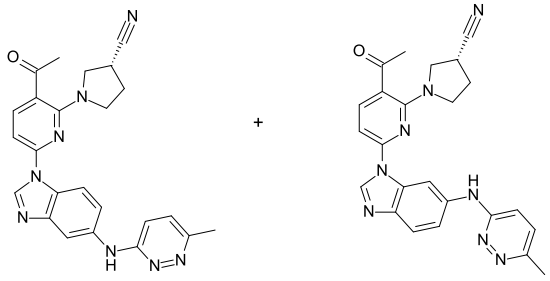


Etapa 1: (3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo



A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 400 mg, 2,3 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-carbonitrilo (336 mg, 2,54 mmol, 1,1 equiv.) en DMSO (6 ml) se agregó DIPEA (1,14 ml, 6,91 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 20 % a 50 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (680 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un aceite verde claro. LC-MS: m/z = 250,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

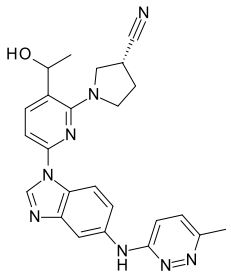
Etapa 2: (3R)-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo y (3R)-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo



A una solución de (3R)-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)pirrolidin-3-carbonitrilo (460 mg, 1,84 mmol, 1 equiv.) en DMSO (9 ml) se agregaron N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (obtenida como en el intermediario 1 del ejemplo 64) (498 mg, 2,21 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (764 mg, 5,53 mmol, 3 equiv.). Luego, la suspensión marrón se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-CN (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo 140 ml/min. Gradiente: de 55 % a 95 % de EtOH en hexano (12 min), luego 100 % de EtOH (5 min) para obtener (3R)-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo (250 mg, 30,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo y (3R)-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo (250 mg, 30,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 439,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,20 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 3H),

7,61 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,39 (m, 7H), 2,62 (s, 3H), 2,48 (br s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 439,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,54 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,97 (br dd, *J* = 6,9, 11,6 Hz, 1H), 3,70 (br dd, *J* = 5,6, 11,6 Hz, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H).

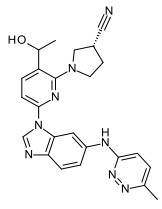
Etapa 3: (3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 98, el compuesto del título (125 mg, 47,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. Purificación mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 25 % a 55 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 441,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,15 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 3,5, 8,1 Hz, 1H), 7,57 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,39 (dd, *J* = 4,6, 5,9 Hz, 3H).

Ejemplo 106

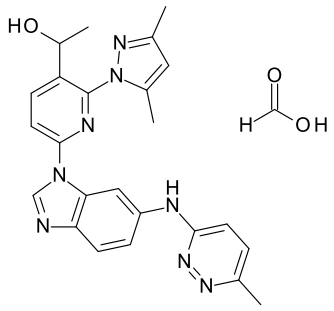
(3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo



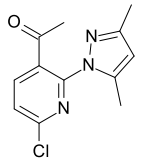
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 98, a partir de (3R)-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo (obtenido en la etapa 2 del ejemplo 105-A) (250 mg, 0,6 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título (115 mg, 44,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. Purificación mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 23 % a 53 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H2O) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 441,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,41 (dd, *J* = 1,7, 6,2 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 3,6, 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,2, 7,9 Hz, 1H), 7,17 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,57 - 3,44 (m, 2H), 2,49 - 2,48 (m, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 5,7 Hz, 3H).

Ejemplo 107

1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



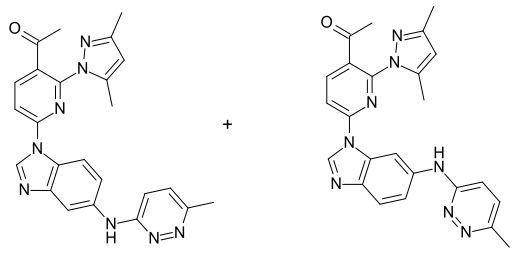
Etapa 1: 1-[6-cloro-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-3-piridil]etanona



Una solución de 3,5-dimetilpirazol (200 mg, 2,08 mmol, 1 equiv.), 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 361 mg, 2,08 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (810 mg,

6,27 mmol, 3,01 equiv.) en DMSO (3 ml) se agitó a 30 °C durante 4 horas, luego a 50 °C durante 4 horas más, luego a 80 °C durante 4 horas más y luego a 100 °C durante 14 horas más. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se inactivó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a 20 % de EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título (290 mg, 44,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 250,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06 - 2,05 (m, 3H).

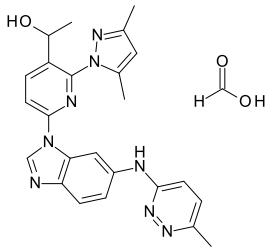
Etapa 2: 1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Una solución de 1-[6-cloro-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-3-piridil]etanona (280 mg, 1,12 mmol, 1 equiv.), N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (308 mg, 1,37 mmol, 1,22 equiv.) y K_2CO_3 (476 mg, 3,44 mmol, 3,07 equiv.) en DMSO (3 ml) se agitó a 50 °C durante 16 horas, luego a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-CN (250 mm x 50 mm x 10µm). Velocidad de flujo: 100 ml/min. Gradiente: de 30 % a 70 % de EtOH en hexano (15 min), luego 100 % de EtOH (5 min)) para obtener 1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (90 mg, 18,3 % de rendimiento) como un sólido marrón y 1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (90 mg, 18,3 % de rendimiento) como un sólido marrón. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 439,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,64 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 7,24 (br d, *J* = 5,0 Hz,

2H), 6,16 (s, 1H), 2,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 439,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

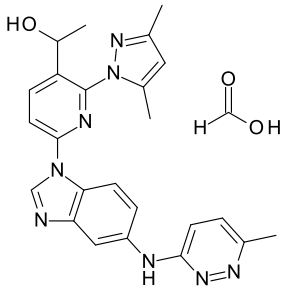
Etapa 3: 1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



A una solución de 1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (80 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) en MeOH (1 ml) y DCM (9 ml) se agregó $NaBH_4$ (21 mg, 0,56 mmol, 3,04 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se inactivó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 7 % a 37 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). El compuesto del título (30,4 mg, 37,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo claro. LC-MS: m/z = 441,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 108

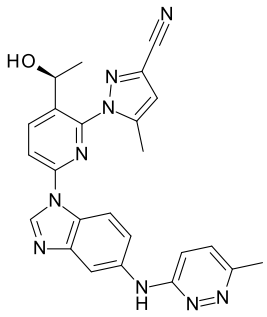
1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 107, a partir de 1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (80 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título (42,1 mg, 52,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 7 % a 37 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 441,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,88 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 109

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



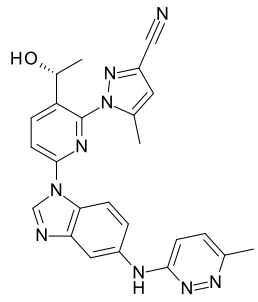
Se purificó 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 3 del ejemplo 64) (400 mg, 0,89 mmol, 1 equiv.) mediante SFC quiral (Daicel Chiralpak AY-H (250 mm x 30 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 70 ml/min. 60 % (0,1 % de NH_4OH en isopropanol). El compuesto del título (157,5 mg, 39,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z =

452,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,7, 15,2 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

La asignación de la configuración absoluta del carbono estereogénico se realizó mediante análisis de éster de Mosher: Se disolvieron 3,6 mg (8,0 µmol) de alcohol en $CDCl_3$ y 2,9 µl de piridina (36,3 µmol, 7 equiv.), se agregaron seguido de cloruro de (*R)*-Mosher (cloruro de (*R*)-α-Metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo, 7,6 µl, 40,2 umol, 5,0 equiv.) para la formación del correspondiente éster de (*S)*-Mosher. La comparación con el espectro de ^{1}H-RMN (COSY) del ejemplo 110 mediante superposición demuestra un cambio campo arriba del grupo metil **C2-** por lo que se indica una configuración (*S*) del alcohol.

Ejemplo 110

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



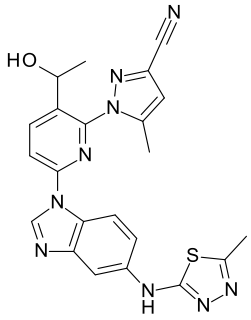
Se purificó 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 3 del ejemplo 64) (400 mg, 0,89 mmol, 1 equiv.) mediante SFC quiral (Daicel Chiralpak AY-H (250 mm x 30 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 70 ml/min. 60 % (0,1 % de NH_4OH en isopropanol)). El compuesto del título (174,5 mg, 43,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 452,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

La asignación de la configuración absoluta del carbono estereogénico se realizó mediante análisis de éster de Mosher: Se disolvieron 1,5 mg (3,3 µmol) de alcohol en $CDCl_3$ y 1,9 µl de piridina (23,8 µmol, 7 equiv.), se agregaron seguido de cloruro de (*R)*-Mosher

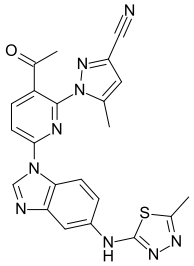
(cloruro de (*R*)-α-Metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo, 3,1 µl, 16,5 umol, 5,0 equiv.) para la formación del correspondiente éster de (S*)*-Mosher. La comparación con el espectro de ^{1}H-RMN (COSY) del ejemplo 109 mediante superposición demuestra un cambio campo abajo del grupo metil **C2-** por lo que se indica una configuración (*R*) del alcohol.

Ejemplo 111

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

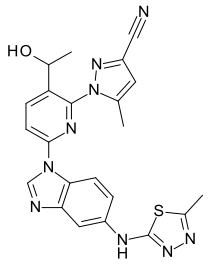


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 104, con (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amina (27 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (41,3 mg, 73,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 456,3 $[M+H]^{+}$, ESI pos.

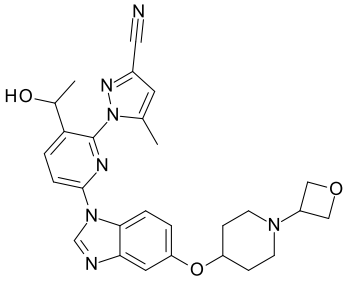
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



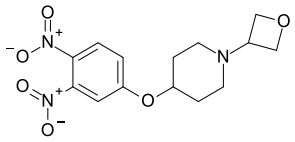
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (9 mg, 21 % de rendimiento) se obtiene como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 458,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 113

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



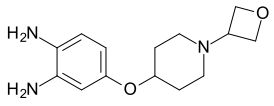
Etapa 1: 4-(3,4-dinitrofenoxi)-1-(oxetan-3-il)piperidina



Se disolvieron 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ol (5,0 g, 31,8 mmol, 1 equiv.) y 3,4-dinitrofluorobenceno (6,51 g, 34,99 mmol, 1,1 equiv.) en DMSO (8 ml), luego se agregó ter-butóxido de potasio (4,28 g, 38,17 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. En primer lugar, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM). Luego, el material aislado se purificó mediante HPLC preparativa (Kromasil Eternity XT (250 mm x 80 mm x 10µm). Velocidad de flujo: 100 ml/min. Gradiente: de 35 % a 65 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10

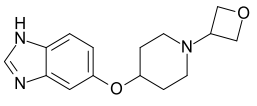
mM en H_2O) (18 min), luego 100 % de CH_3CN (8 min)). El compuesto del título (1,2 g, 11,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 324,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 4-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benceno-1,2-diamina



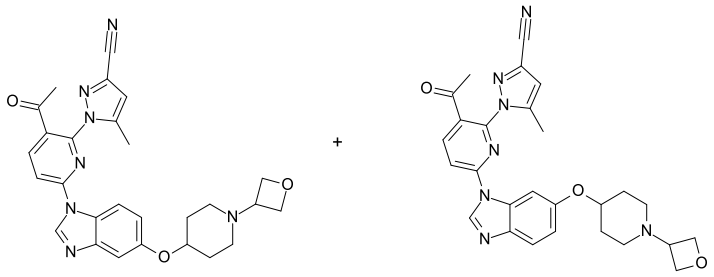
A una solución de 4-(3,4-dinitrofenoxi)-1-(oxetan-3-il)piperidina (1,2 g, 3,71 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH (16 ml) y THF (8 ml) se agregó 10 % de Pd/C (197 mg, 0,190 mmol, 0,050 equiv.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h en H_2 (50 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, de 0 % a 20 % de MeOH en EtOAc). El compuesto del título (800 mg, 81,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 264,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]-1H-benzimidazol



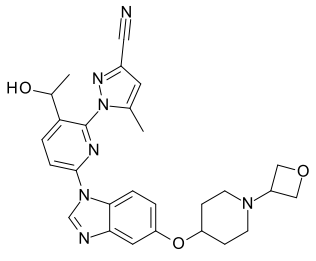
Una suspensión de 4-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benceno-1,2-diamina (800 mg, 3,04 mmol, 1 equiv.) en ortoformiato de trimetilo (6,45 g, 60,76 mmol, 20 equiv.) se agitó a 120 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se inactivó con HCl 1 N (1,5 ml) y THF (1,5 ml). Luego, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7 mediante la adición de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El título crudo (800 mg, 96,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 274,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[6-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]-1H-benzimidazol (400 mg, 1,46 mmol, 1 equiv.) en DMSO (8 ml) se agregaron 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 1 del ejemplo 64) (458 mg, 1,76 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (607 mg, 4,39 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (Rf 0,55, detección UV) (50 mg, 6,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro y 1-[3-acetil-6-[6-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (Rf 0,6, detección UV) (50 mg, 6,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 498,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,60 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 1,9, 8,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,70 (br d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 3,58 (br s, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 5H), 2,32 - 2,21 (m, 5H), 2,12 (br d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 1,96 (br s, 2H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 498,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,51 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 4H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 5H), 2,23 - 2,15 (m, 5H), 2,02 (br d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 2H).

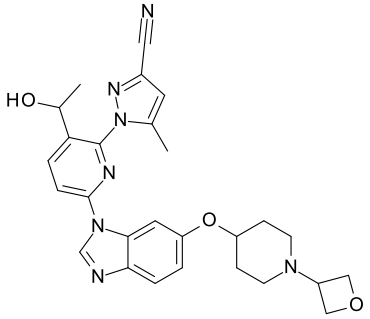
Etapa 5: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución marrón claro transparente de 1-[3-acetil-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH (2,5 ml) y DCM (0,5 ml) se agregó $NaBH_4$ (11 mg, 0,3 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La agitación continuó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado (5 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 25 % a 55 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (9 min), luego 100 % de CH_3CN (0,5 min). El compuesto del título (20,5 mg, 40,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 500,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,91 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 2,3, 9,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 3H), 4,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (br dd, *J* = 4,3, 5,6 Hz, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 114

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

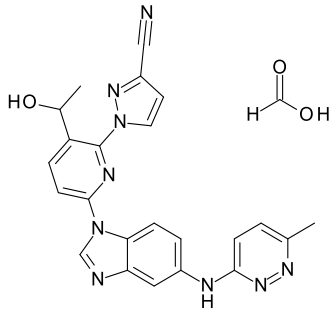


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 113, a partir de 1-[3-acetil-6-[6-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-

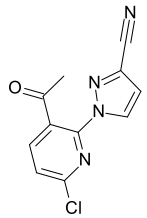
carbonitrilo (obtenido en la etapa 4 del ejemplo 113) (50 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) y mediante el uso de MeOH (2,5 ml) como solvente, el compuesto del título (17 mg, 33,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blancuzco. Purificación mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 22 % a 52 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (9 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 508,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,83 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 3H), 4,63 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,58 (quin, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,67 (br s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 (br s, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 115

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



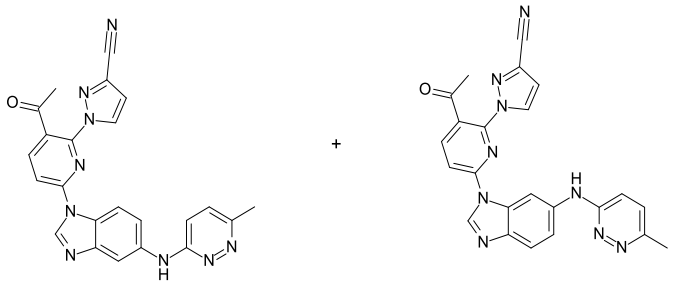
Etapa 1: 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)pirazol-3-carbonitrilo



Una solución de 1H-pirazol-3-carbonitrilo (200 mg, 2,15 mmol, 1 equiv.), 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 375 mg, 2,16 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (840 mg, 6,5 mmol, 3 equiv.) en DMSO (4 ml) se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a

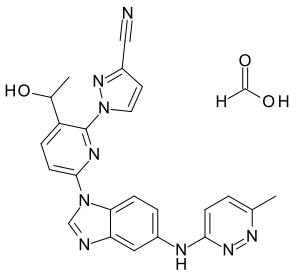
presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 20 % de EtOAc en éter de petróleo, detección UV). El compuesto del título (300 mg, 56,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 247,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,56 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 113, con N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (obtenido como en el intermediario 1 del ejemplo 64) (319 mg, 1,42 mmol, 1,2 equiv.), se obtuvo el material crudo y luego, en primer lugar, se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 11 % a 41 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). Purificación adicional mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-CN (250 mm x 50 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 100 ml/min. Gradiente: de 40 % a 80 % (EtOH con 0,1 % de NH_4OH v/v) en hexano (15 min), luego 100 % de EtOH (5 min)) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (80 mg, 15,6 % de rendimiento) como un sólido marrón y 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 9,8 % de rendimiento) como un sólido marrón. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 436,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,99 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 4H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,7, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 436,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,18 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

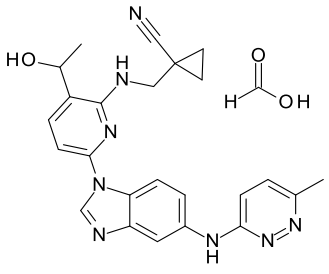
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



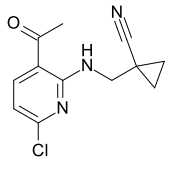
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 107, el compuesto del título (6,9 mg, 8,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo claro. Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 9 % a 39 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 438,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,93 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 1,9, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 5,50 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 116

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo; ácido fórmico

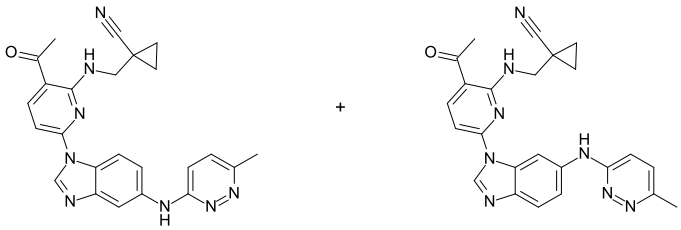


Etapa 1: 1-[[(3-acetil-6-cloro-2-piridil)amino]metil]ciclopropancarbonitrilo



A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 1,05 g, 6,05 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 1-(aminometil)ciclopropancarbonitrilo (963 mg, 7,26 mmol, 1,2 equiv.) en DMSO (20 ml) se agregó DIPEA (3 ml, 18,15 mmol, 3 equiv.) y la agitación continuó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título crudo (1,5 g, 99,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 250,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

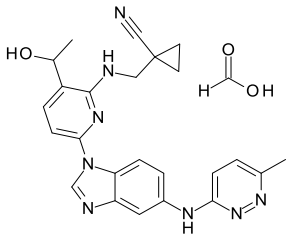
Etapa 2: 1-[[[3-acetil-6-56-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo y 1-[[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 115, el material crudo se obtuvo y se purificó mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 20 % a 60 % (EtOH) en heptano (20 min), luego 100 % de EtOH (3 min)) para obtener 1-[[[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (200 mg, 28,5 % de rendimiento) como un sólido marrón y 1-[[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (170 mg, 24,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 439,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,40 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,94 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,49 - 2,48 (m, 3H), 1,16 - 1,12 (m, 2H), 1,03 - 0,98 (m, 2H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 439,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,50 (br t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,49 - 2,49 (m, 3H), 1,26 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H), 1,21 - 1,16 (m,

2H), 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H).

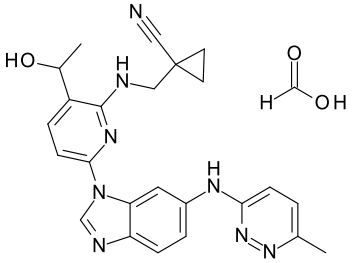
Etapa 3: 1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo; ácido fórmico



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 107, mediante el uso de una mezcla de MeOH (5 ml) y DMF (3 ml) como solvente, el compuesto del título (39,5 mg, 21,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 6 % a 36 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 441,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,18 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,8, 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,86 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,74 (br dd, *J* = 2,4, 5,7 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,22 - 1,17 (m, 2H), 1,16 - 1,10 (m, 2H).

Ejemplo 117

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo; ácido fórmico

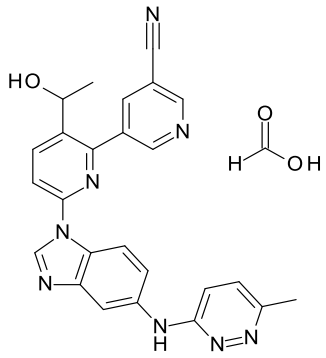


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 115, con 1-[[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (obtenido en la etapa 2 del ejemplo 116), (180

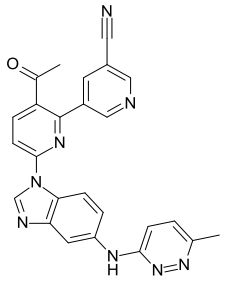
mg, 0,41 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título (69 mg, 37 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 6 % a 36 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 441,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,26 (br s, 1H), 9,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 3,4, 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,90 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,11 - 1,06 (m, 2H), 1,05 - 0,99 (m, 2H).

Ejemplo 118

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]piridin-3-carbonitrilo; ácido fórmico



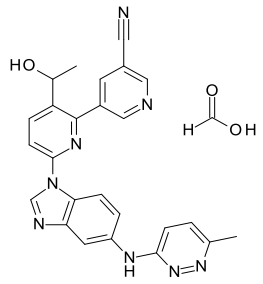
Etapa 1: 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]piridin-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 76, con ácido 5-cianopiridin-3-borónico (52 mg, 0,35 mmol, 1,2 equiv.), con un tiempo de reacción de 3 h, el material crudo obtenido se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM, detección UV). El compuesto del título (110 mg, 84,8 % de rendimiento)

se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 447,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

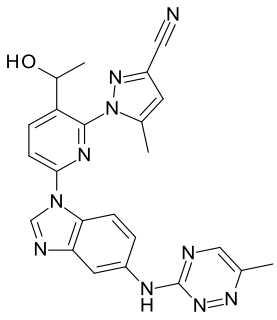
Etapa 2: 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]piridin-3-carbonitrilo



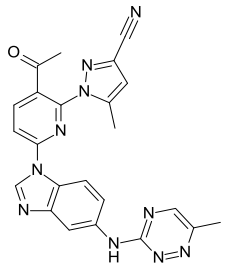
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 113, el compuesto del título (20 mg, 16,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado marrón. Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 5 % a 35 % CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 449,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,21 (s, 1H), 9,17 (br s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (br dd, *J* = 8,7, 15,5 Hz, 2H), 7,48 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,08 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,47 (br s, 3H), 1,39 (br d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 119

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

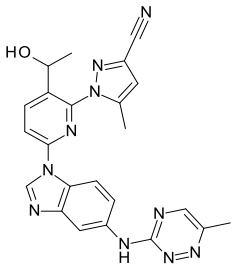


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 104, con 1,2,4-triazin-3-ilamina (23 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (56,7 mg, rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 437,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

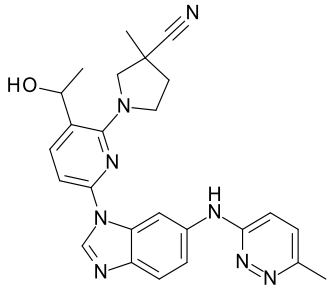
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



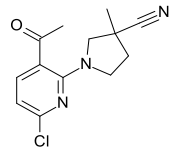
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (8,4 mg, 14,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 439,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 120

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo

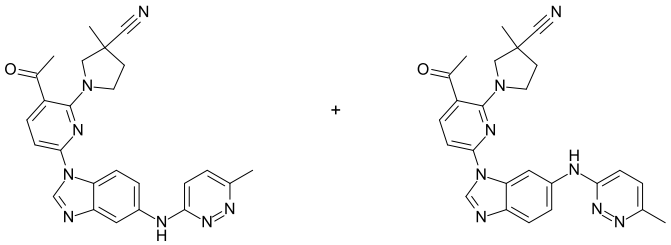


Etapa 1: 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo



A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 400 mg, 2,3 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 3-metilpirrolidin-3-carbonitrilo (338 mg, 2,3 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (1,14 ml, 6,91 mmol, 3 equiv.) en DMSO (4 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml) y se concentraron hasta secarse. El compuesto del título crudo (300 mg, 98,7 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 264,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

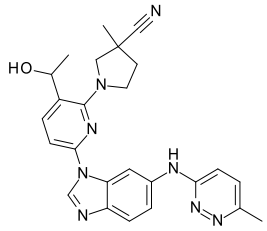
Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo; ácido fórmico y 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo; ácido fórmico



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 113, con un tiempo de reacción de 16 h a 100 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró y directamente se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 40 mm x 15 µm). Velocidad de flujo: 60 ml/min. Gradiente: de 10 % a 40 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (13 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). Se obtuvo una mezcla (454 mg) de ambos compuestos del título. Esta mezcla se purificó adicionalmente mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-CN (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 45 % a 85 % de EtOH en hexano (12 min), luego 100 % de EtOH (5 min)) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo; ácido fórmico (200 mg, 29,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo; ácido fórmico (190 mg, 27,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 453,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,61 - 8,57 (m, 1H), 8,16 - 8,08

(m, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,67 - 2,64 (m, 3H), 2,62 - 2,59 (m, 3H), 2,57 - 2,49 (m, 1H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 453,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

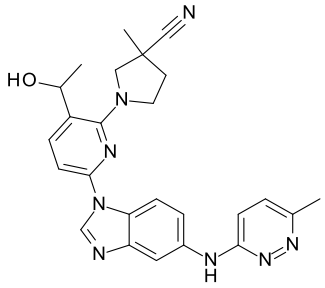
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 113, el compuesto del título (88,9 mg, 22,1 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. Purificación mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 27 % a 57 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min) luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 455,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,38 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 1H), 4,13 - 3,86 (m, 1H), 3,78 - 3,56 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 3H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 3H), 1,52 - 1,47 (m, 3H).

Ejemplo 121

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo

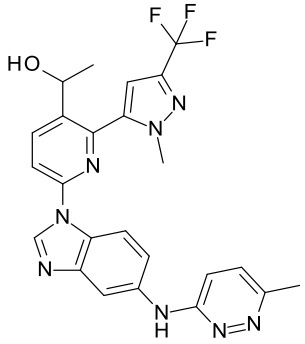


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 113, con 1-[3-acetil-6-

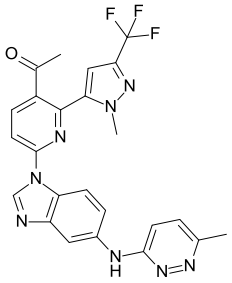
[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (obtenido en la etapa 2 del ejemplo 120) (150 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título (52,5 mg, 34,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. Purificación mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm x 5 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 27 % a 57 % de CH_3CN en (NH_4HCO_3 10 mM en H_2O) (8 min) luego 100 % de CH_3CN (2 min)). LC-MS: m/z = 455,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,20 - 9,12 (m, 1H), 8,88 - 8,80 (m, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 5,09 - 5,00 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,91 - 3,62 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 1,47 - 1,33 (m, 3H).

Ejemplo 122

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol



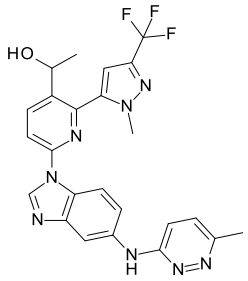
Etapa 1: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 76, con pinacol éster de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-borónico (41 mg, 0,150 mmol, 1,4 equiv.), la

mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se filtró. La torta de filtro se tomó en MeOH (30 ml) y la suspensión se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dejar el compuesto del título (35 mg, 67,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 493,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

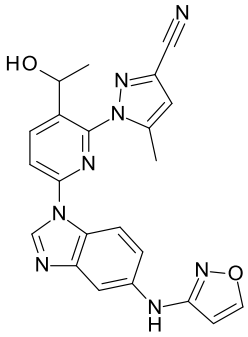
Etapa 2: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol



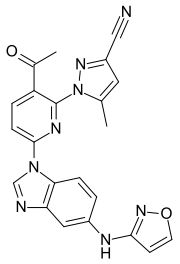
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 113, el compuesto del título (2,4 mg, 6,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 495,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,90 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,98 - 4,95 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 123

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(isoxazol-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

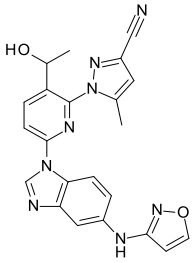


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-(isoxazol-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 104, con 3-aminoisoxazol (21 mg, 19 µl, 0,237 mmol, 2 equiv.), el compuesto del título (9,3 mg, 17,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 425,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

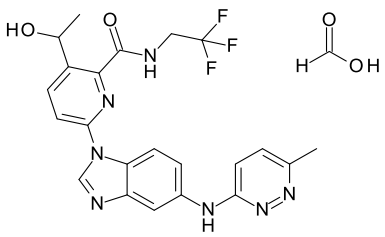
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(isoxazol-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



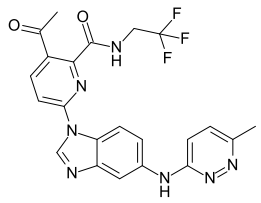
De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 84, el compuesto del título (6,1 mg, 65,7 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 427,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 124

3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida; ácido fórmico

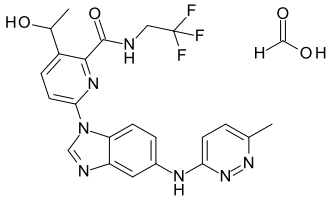


Etapa 1: 3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida



A una suspensión de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (obtenido como en la etapa 2 del ejemplo 76) (200 mg, 0,53 mmol, 1 equiv.) en 2,2,2-trifluoroetlamina (3,0 ml, 142,43 mmol, 270 equiv.) y DMF (3 ml) se agregaron dppf (117 mg, 0,21 mmol, 0,4 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (24 mg, 0,11 mmol, 0,2 equiv.) y NEt_3 (0,22 ml, 1,58 mmol, 3 equiv.). Luego, la mezcla de reacción se agitó en CO (50 psi) a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM, detección UV). El compuesto del título (50 mg, 20,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 470,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida; ácido fórmico

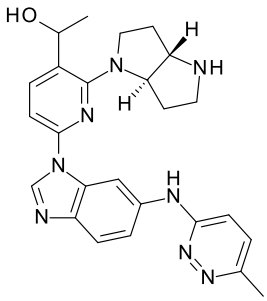


A una solución de 3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida (58 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH (2 ml) y DMF (2 ml) se agregó $NaBH_4$ (14 mg, 0,37 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 10 % a 40 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). El compuesto del título (9,1 mg, 14,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo. LC-MS: m/z = 472,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 9,05 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,75 (q, *J*

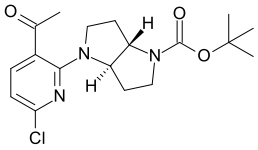
= 6,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 125

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

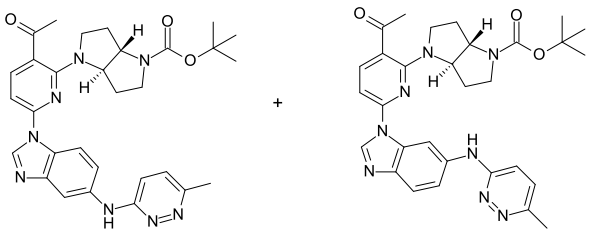


Etapa 1: rac-trans-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-4-carboxilato



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 113, con ter-butiléster de ácido rac-trans-hexahidro-pirrolo[3,2-b]pirrol-1-carboxílico (856 mg, 4,03 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título (1,28 g, 86,1 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 366,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

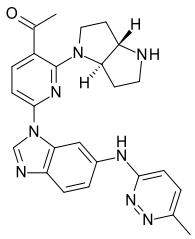
Etapa 2: ter-butil rac-trans-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-4-carboxilato y ter-butil rac-trans-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-l)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-4-carboxilato



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 120, con tiempo de

reacción adicional de 6 h a 110 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 23 % a 50 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (20 min), luego 100 % de CH_3CN (5 min)). Una mezcla de ambos compuestos del título (800 mg) se aisló y se purificó adicionalmente mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-CN (250 mm x 70 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 30 % a 70 % (EtOH con 0,1 % de NH_4OH v/v) en hexano (12 min), luego 100 % de EtOH (5 min)). Para obtener ter-butil rac-trans-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-4-carboxilato (350 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo y ter-butlil rac-trans-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-4-carboxilato (420 mg, 21,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 555,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,47 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,12 (dt, *J* = 6,8, 10,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 3H), 3,06 (br dd, *J* = 8,5, 10,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,51 - 2,40 (m, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,79 (quin, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 555,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,74 - 8,59 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 8,7, 10,4 Hz, 2H), 4,08 (dt, *J* = 6,6, 10,8 Hz, 1H), 3,84 (dt, *J* = 4,8, 11,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,02 (br dd, *J* = 8,5, 10,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

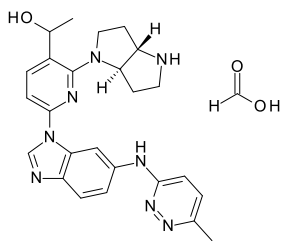
Etapa 3: 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-trans-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanona



A una solución de ter-butil rac-trans-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-

il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-4-carboxilato (400 mg, 0,72 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) se agregó TFA (3 ml, 12 mmol, 16,64 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). El pH de la solución se ajustó a 8 con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM/MeOH 9:1 (9 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (270 mg, 82,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 455,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

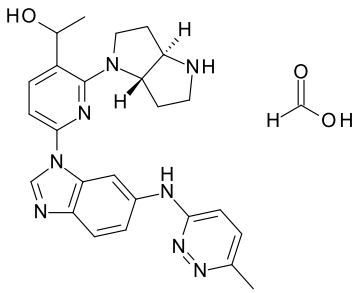


A una solución de 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-trans-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanona (250 mg, 0,55 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) se agregó $NaBH_4$ (62 mg, 1,65 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. $NaBH_4$ (62,43 mg, 1,65 mmol, 3 equiv.) se agregó a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora más. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con (DCM/MeOH 9:1) (6 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Unisil 3-100 C18 Ultra (150 mm x 50 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 1 % a 30 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)) para obtener 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (32 mg, 12,7 % de rendimiento) como un sólido liofilizado blancuzco y 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol (71,9 mg, 28,1 % de rendimiento) como un sólido liofilizado amarillo. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 457,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,50 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,1

Hz, 1H), 5,01 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,51 - 1,39 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 457,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,55 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,97 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 4H).

Ejemplo 126

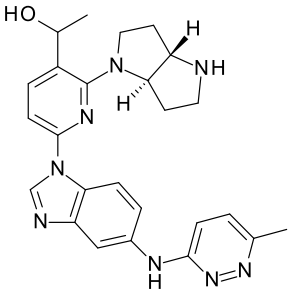
1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



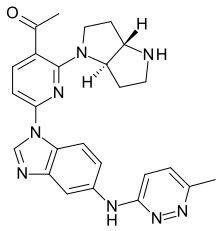
El compuesto del título 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol (71,9 mg, 28,1 % de rendimiento) se obtuvo en la etapa 4 del ejemplo 125 (después de la purificación mediante HPLC preparativa) como un sólido liofilizado amarillo. LC-MS: m/z = 457,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,55 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,7, 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,97 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 4H).

Ejemplo 127

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-trans-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol

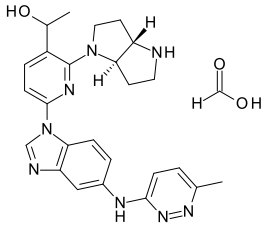


Etapa 1: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-trans-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 125, con ter-butil rac-trans-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2,3,3a,5,6,6a-hexahidropirrolo[3,2-b]pirrol-4-carboxilato (330 mg, 0,59 mmol, 1 equiv.), el compuesto del título (250 mg, 92,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 455,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-trans-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol

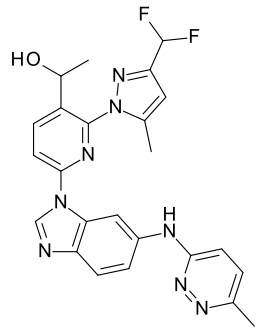


A una solución de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-trans-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanona (230 mg, 0,51 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml) se agregó $NaBH_4$ (57 mg, 1,52 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se agregaron DMF (3 ml) y $NaBH_4$ (57 mg, 1,52 mmol, 3 equiv.) a la mezcla que se agitó a RT durante 1 hora más. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con (DCM/MeOH 9:1) (6 x 30 ml). Los

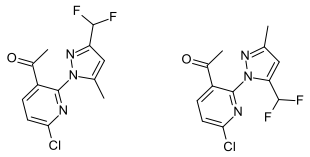
orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Unisil 3-100 C18 Ultra (150 mm x 50 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 1 % a 28 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). El compuesto del título (137,4 mg, 59,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo. LC-MS: m/z = 457,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,23 (s, 1H), 8,85 - 8,79 (m, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 2H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,59 (td, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,05 - 4,89 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,06 (dt, *J* = 5,9, 10,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,65 - 3,49 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,61 - 1,25 (m, 4H).

Ejemplo 128

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



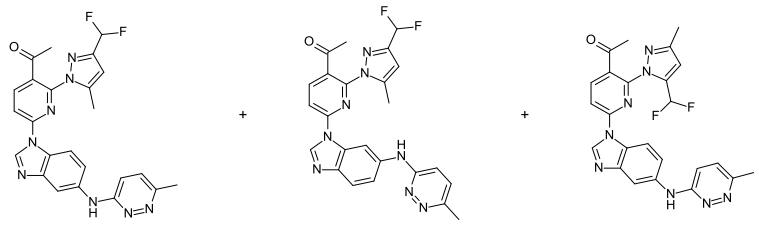
Etapa 1: 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[6-cloro-2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona



A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 1,0 g, 5,76 mmol, 1 equiv.) y 3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol (837,3 mg, 634 mmol, 1,1 equiv.) en DMSO (38 ml) se agregó K_2CO_3 (1,19 g, 8,64 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50

ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 % de EtOAc en PE) para obtener 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (885 mg, 3,09 mmol, 53,7 % de rendimiento) como un sólido blanco y 1-[6-cloro-2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (200 mg, 0,662 mmol, 11,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 286,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 6,77 - 6,47 (m, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 3H), 2,07 - 2,01 (m, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 286,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,00 - 8,06 (m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 7,37 - 7,58 (m, 2 H), 6,66 (br s, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H).

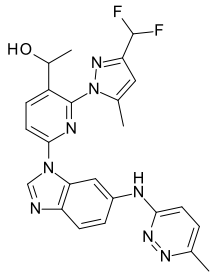
Etapa 2: 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 113, con un tiempo de reacción de 16 h a 50 °C, el residuo obtenido después del tratamiento de extracción se purificó mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-CN (250 mm x 50 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 140 ml/min. Gradiente: de 40 % a 80 % (EtOH con 0,1 % de NH_4OH v/v) en hexano (12 min), luego 100 % de EtOH (5 min)) para obtener 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (300 mg, 22,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro (que contiene rastros de 1-[2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona) y 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (300 mg, 22,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 475,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,29 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,49 (br s, 3H), 2,01 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 475,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,86 (d, *J* =

1,8 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

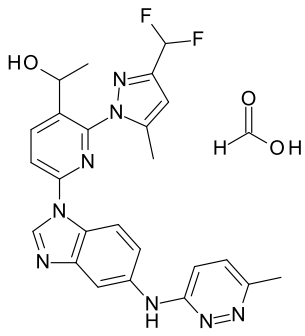
Etapa 3: 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 107, el compuesto del título (179,2 mg, 61,5 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo claro. Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 8 % a 38 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). 477,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,79 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,63 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,83 (br s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 129

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

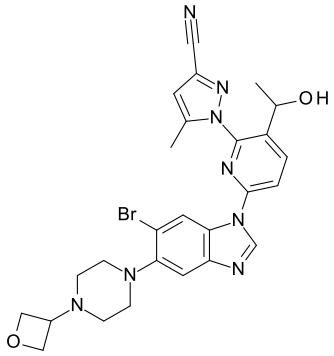


De acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 107, a partir de 1-[2-

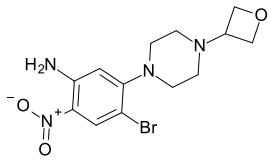
[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (obtenido en la etapa 2 del ejemplo 128) (290 mg, 0,61 mmol, 1 equiv.) el compuesto del título (127 mg, 43,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido liofilizado amarillo claro. Purificación mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Synergi C18 (150 mm x 25 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 25 ml/min. Gradiente: de 9 % a 39 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (10 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)). 477,4 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,90 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,65 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,83 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 130

1-[6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

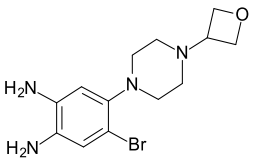


Etapa 1: 4-bromo-2-nitro-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilina



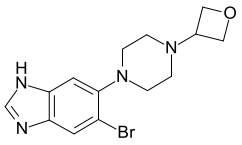
A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-nitro-anilina (0,95 g, 4,04 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(oxetan-3-il)piperazina (0,86 g, 6,06 mmol, 1,5 equiv.) en DMSO (10 ml) se agregó TEA (1,69 ml, 12,13 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener 4-bromo-2-nitro-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilina (1,3 g, 3,64 mmol, 90,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 357,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 4-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]bencen-1,2-diamina



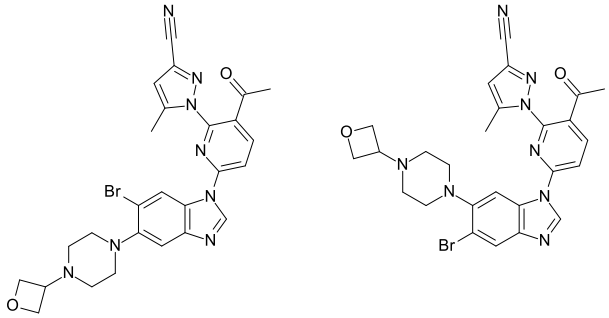
A una solución de 4-bromo-2-nitro-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]anilina (1,0 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (18 ml) se agregó Fe^0 (781,6 mg, 14 mmol, 5,0 equiv.), NH_4Cl (1,5 g, 28 mmol, 10 equiv.) y agua (6 ml). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase reversa (50 % de CH_3CN en H_2O) para obtener 4-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]bencen-1,2-diamina (500 mg, 1,53 mmol, 54,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.LC-MS: m/z = 329,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol



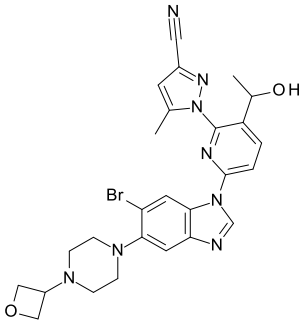
A una solución de 4-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]bencen-1,2-diamina (400,0 mg, 1,22 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (8 ml) se agregó trimetoximetano (1,30 g, 12,22 mmol, 10 equiv.) y TsOH (21,1 mg, 0,120 mmol, 0,10 equiv.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado a la reacción para ajustar el pH a 7 - 8 y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener 5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol (400 mg, 1,19 mmol, 97,0 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS: m/z = 339,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de manera análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol (400,0 mg, 1,19 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (309,22 mg, 1,19 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1). Los regioisómeros se purificaron mediante TLC preparativa (10 % de MeOH en DCM) para obtener 1-[3-acetil-6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (230 mg, 0,410 mmol, 32,81 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (240,9 mg, 0,430 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido naranja. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 563,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,13 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 2H), 4,49 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,98 (br s, 4H), 2,49 - 2,49 (m, 3H), 2,47 (br s, 4H), 2,28 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 563,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,19 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 4,59 - 4,55 (m, 2H), 4,51 - 4,46 (m, 2H), 3,50 (quin, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,03 (br s, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,49 - 2,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

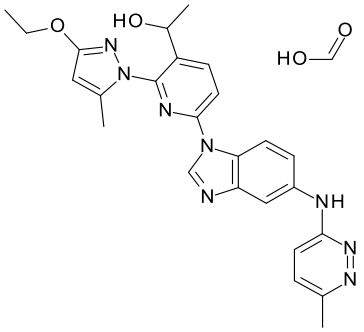
Etapa 5: 1-[6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



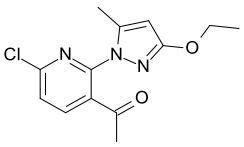
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (200,0 mg, 0,360 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (40,0 mg, 1,06 mmol, 3,0 equiv.) en MeOH/THF para obtener 1-[6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (143,8 mg, 0,260 mmol, 65,6 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS: m/z = 565,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 133

1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

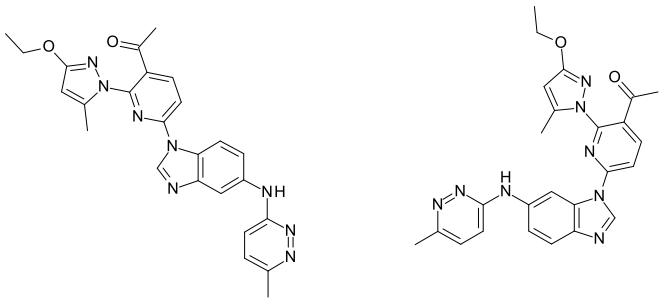


Etapa 1: 1-[6-cloro-2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-3-piridil]etanona



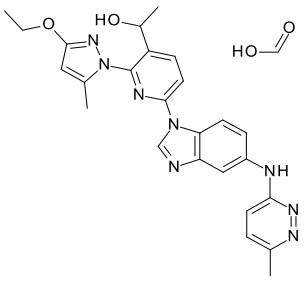
Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 1, mediante el uso de 3-etoxi-5-metil-1H-pirazol (420,0 mg, 3,33 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 866,8 mg, 4,99 mmol, 1,5 equiv.) para obtener 1-[6-cloro-2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-3-piridil]etanona (110 mg, 0,390 mmol, 11,8 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS: m/z = 280,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-[6-cloro-2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-3-piridil]etanona (110,0 mg, 0,390 mmol, 1,0 equiv.) y N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (106,3 mg, 0,470 mmol, 1,2 equiv.) para obtener 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (90 mg, 0,190 mmol, 48,85 % de rendimiento) como una goma amarilla. Regioisómero 1: LC-MS:469,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,82 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). Regioisómero 2: LC-MS:469,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

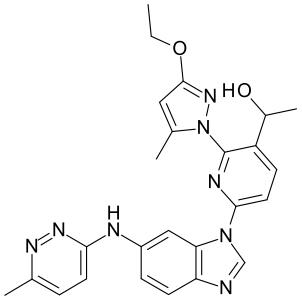


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (90,0 mg, 0,190 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (21,8 mg, 0,580 mmol, 3,0 equiv.) para obtener 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (42,3 mg, 0,080 mmol, 46,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 471,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,21 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 6,4, 8,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* =

9,1 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,66 - 5,17 (m, 1H), 4,96 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 134

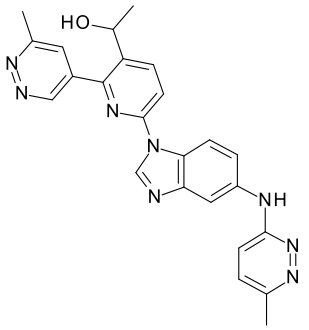
1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



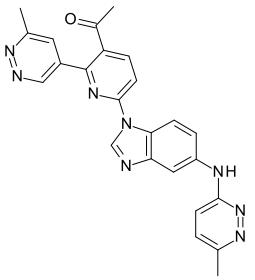
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (90,0 mg, 0,190 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 133, etapa 2) y $NaBH_4$ (21,8 mg, 0,580 mmol, 3 equivalentes para obtener 1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (52,2 mg, 0,110 mmol, 57,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 471,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,28 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,95 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,34 - 1,28 (m, 6H).

Ejemplo 135

1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

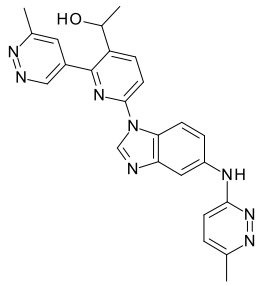


Etapa 1: 1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Se suspendieron 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (160,0 mg, 0,420 mmol, 1,0 equiv.), pinacol éster de ácido 3-metilpiridazina-5-borónico, (111,54 mg, 0,510 mmol, 1,2 equiv.), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (34,3 mg, 0,042 mmol, 0,1 equiv.) y Na_2CO_3 (89 mg, 0,84 mmol, 2 equiv.) en 1,4-dioxano (1,33 ml) y H_2O (0,33 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con H_2O (7 ml) y EtOAc (7 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los materiales insolubles se filtraron y la torta de filtro se lavó con 7 ml de EtOAc. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dejar el compuesto del título crudo para obtener 1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (140 mg, 0,320 mmol, 75,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z 437,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

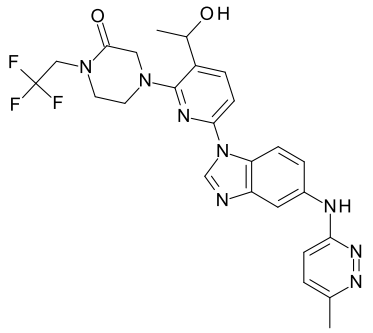
Etapa 2: 1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



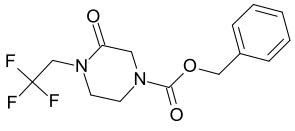
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (140,0 mg, 0,320 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ en MeOH/DMF (1:1) (36,4 mg, 0,960 mmol, 3,0 equiv.) a -40 °C para obtener 1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (22 mg, 0,050 mmol, 15,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 439,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,98 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 136

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona



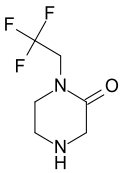
Etapa 1: bencil 3-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carboxilato



A una mezcla de 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (3,3 g, 14,09 mmol, 1,1 equiv.)

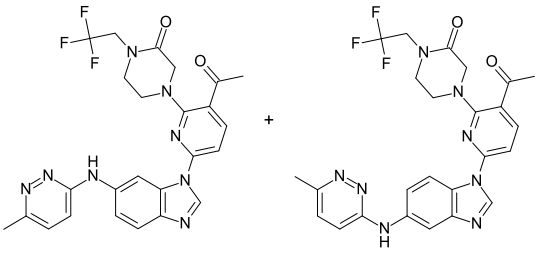
en DMF anhidro (60 ml) se agregó NaH (618,0 mg, 15,45 mmol, 1,2 equiv.) en nitrógeno a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó bencil 3-oxopiperazina-1-carboxiato (3,0 g, 12,81 mmol, 1,0 equiv.) por goteo y la reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 250 x 80 mm x 10 µm, gradiente 35 – 65 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) en 20 min, luego 100 % de CH_3CN (4 min), velocidad de flujo 140 ml/min, 1 inyección), para obtener bencil 3-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carboxilato (1700 mg, 5,37 mmol, 41,97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 317,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona



Una mezcla de bencil 3-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxilato (1,7 g, 5,37 mmol, 1,0 equiv.) y Pd/C (578,0 mg, 0,540 mmol, 0,10 equiv.) en MeOH (30 ml) se hidrogenó en 45 psi de presión de H_2 a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta de filtro se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron para obtener 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (100 mg, 0,550 mmol, 86,8 % de rendimiento) como un aceite verde oscuro. LC-MS: m/z = 183,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

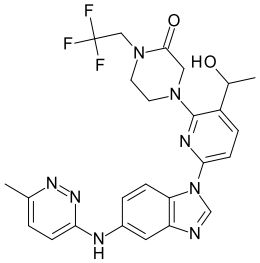
Etapa 3: 4-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona y 4-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona



Una solución de una mezcla de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-

1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-cloro-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (200,0 mg, 0,530 mmol, 1 equiv.), 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (164,0 mg, 0,9 mmol, 1,7 equiv.) y DIPEA (205,0 mg, 1,59 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (3 ml) se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificó mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 20 – 60 % de EtOH en hexano durante 15 min, luego 100 % de EtOH (3 min), velocidad de flujo 100 ml/min) para obtener 4-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (150 mg, 0,290 mmol, 54,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro y 4-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (50 mg, 0,100 mmol, 18,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 525,4 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,60 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,9, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 5H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,78 - 3,74 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 525,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona

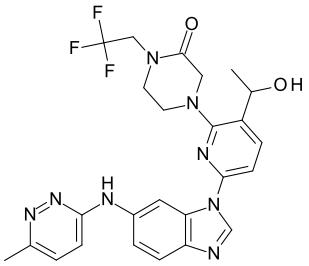


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 4-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (50 mg, 0,100 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (8,7 mg, 0,231 mmol, 3,0 equiv.) en DCM/MeOH (9:1) para obtener 4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (3,3 mg, 0,006 mmol, 8,22 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 527,4 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,78 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,21 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 9,3 Hz,

2H), 4,17 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 137

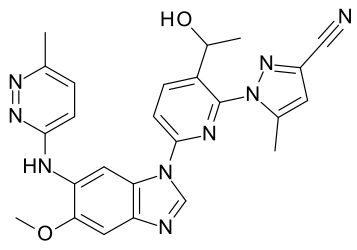
4-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona



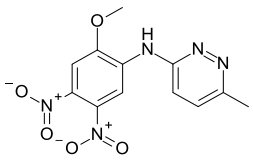
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 4-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (40,0 mg, 0,080 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 136, etapa 3) y $NaBH_4$ (9,0 mg, 0,240 mmol, 3,12 equiv.) en DCM/MeOH (9:1) para obtener 4-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (2,5 mg, 0,005 mmol, 6,23 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 527,4 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 16,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,21 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 3H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 140

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

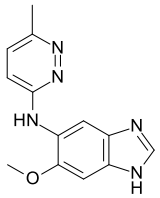


Etapa 1: N-(2-metoxi-4,5-dinitro-fenil)-6-metil-piridazin-3-amina



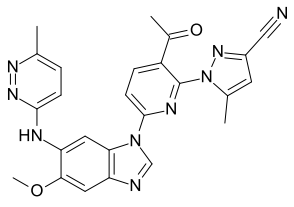
A una solución de ter-butóxido de potasio (488,06 mg, 4,35 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO (5 ml) se agregó 3-amino-6-metilpiridazina (237,33 mg, 2,17 mmol, 1,0 equiv.) y 1-fluoro-2-metoxi-4,5-dinitro-benceno (470,0 mg, 2,17 mmol, 1,0 equiv.). Luego, la suspensión marrón se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se purificó mediante columna de sílice (agua (0,05 % de hidróxido de amonio v/v)-CH_3CN) (100/0~7/94) para obtener N-(2-metoxi-4,5-dinitro-fenil)-6-metil-piridazin-3-amina (560 mg, 1,83 mmol, 84,36 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z 306,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 6-metoxi-N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina



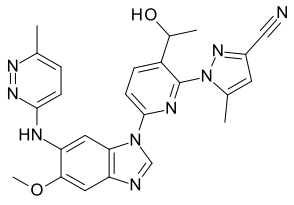
A una solución de N-(2-metoxi-4,5-dinitro-fenil)-6-metil-piridazin-3-amina (800,0 mg, 2,62 mmol, 1,0 equiv.) en ácido fórmico (120,62 mg, 2,62 mmol, 1,0 equiv.) se agregó níquel (101,77 mg, 1,73 mmol, 0,66 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h en H_2 (45 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con MeOH (5 ml), el líquido se recolectó y se concentró al vacío. El sólido marrón se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge C18 150 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 3 – 33 % de CH_3CN en H_2O (con NH_4CO_3 10 mM) durante 11 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo de 60 ml/min) para obtener 6-metoxi-N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (200 mg, 0,780 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 256,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de manera análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 6-metoxi-N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (200,0 mg, 0,780 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (245,08 mg, 0,940 mmol, 1,2 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1). La separación de los isómeros mediante HPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 10 – 50 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) en heptano durante 15 min, luego 100 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) durante 3 min) produjo 1-[3-acetil-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (120 mg, 0,250 mmol, 31,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-[3-acetil-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20 mg, 0,040 mmol, 5,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 480,1 $[M+H]^+$, ESI pos. Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 480,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 2,25 (s, 3 H) 2,58 (d, *J* = 1,38 Hz, 6 H) 4,01 - 4,06 (m, 3 H) 6,85 (d, *J* = 0,63 Hz, 1 H) 7,29 - 7,32 (m, 1 H) 7,35 - 7,39 (m, 2 H) 8,11 - 8,17 (m, 1 H) 8,52 (d, *J* = 8,38 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,28 (s, 1 H).

Etapa 4: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

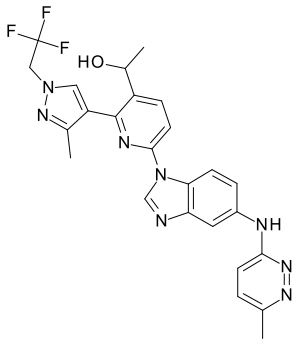


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (100,0 mg, 0,210 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (23,67 mg, 0,630 mmol, 3,0 equiv.) en THF/MeOH (4:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (46,8 mg, 0,100 mmol, 46,6 % de rendimiento) como un sólido blanco mediante liofilización. LC-MS: m/z = 482,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,44 (d, *J* = 6,36 Hz, 3

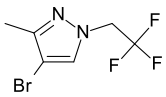
H) 2,40 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,74 - 4,83 (m, 1 H) 6,82 (d, *J* = 0,61 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 8,16 (d, *J* = 8,44 Hz, 1 H) 8,55 - 8,60 (m, 1 H) 8,75 - 8,78 (m, 1 H) 9,10 (s, 1 H).

Ejemplo 143

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol

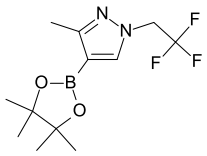


Etapa 1: 4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol y 4-bromo-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol



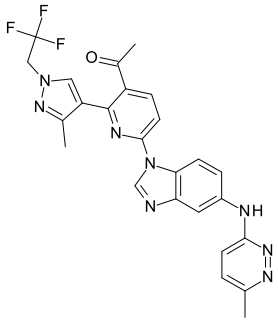
Una mezcla de 4-bromo-3-metilpirazol (15,0 g, 93,17 mmol, 1,0 equiv.), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (22,71 g, 97,83 mmol, 1,05 equiv.) y Cs_2CO_3 (25,33 g, 186,34 mmol, 2 equiv.) en DMF (150 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10-16 % de EtOAc en DCM) para obtener una mezcla de 4-bromo-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (6,5 g, 26,75 mmol, 28,7 % de rendimiento) y 4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (13 g, 53,49 mmol, 57,4 % de rendimiento) como un aceite blancuzco. LC-MS: m/z = 242,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol



A una mezcla de bis(pinacolato)diboro (17,24 g, 67,9 mmol, 1,5 equiv.) y 4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (11,0 g, 45,26 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (200 ml) se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (3,7 g, 4,53 mmol, 0,10 equiv.) y KOAc (8,9 g, 90,53 mmol, 2,0 equiv.), la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera inerte. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 10 – 20 % de EtOAc en PE) para obtener 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (15,1 g, 52,1 mmol, 84,0 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS: m/z = 291,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

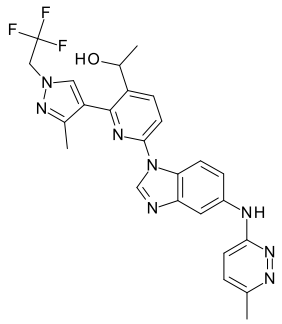
Etapa 4: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona y 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 135, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (0,5 g, 1,32 mmol, 1 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (574,33 mg, 1,98 mmol, 1,5 equiv.). La purificación mediante SFC (Chiralpak AD-3 50 mm x 4,6 mm, 3 µm, 40 % de $^{i}PrOH+CH_3CN$ con 0,05 % de Et_2NH, velocidad de flujo 3 ml/min, contrapresión 100 bar)) produjo 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (319 mg, 0,63 mmol, 47,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (190 mg, 0,376 mmol, 28,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 507,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400

MHz, CD_3OD) δ = 8,92 (s, 1H), 8,39 - 8,17 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

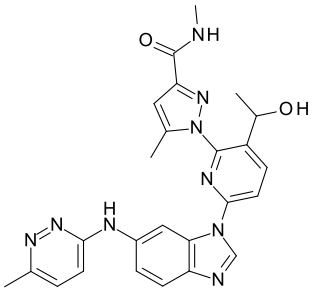
Etapa 5: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol



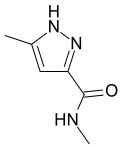
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (750,0 mg, 1,48 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (281,58 mg, 7,4 mmol, 5 equiv.) a -70 °C para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol (450 mg, 0,880 mmol, 69,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 509,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 144

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida

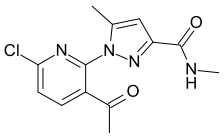


Etapa 1: N,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida



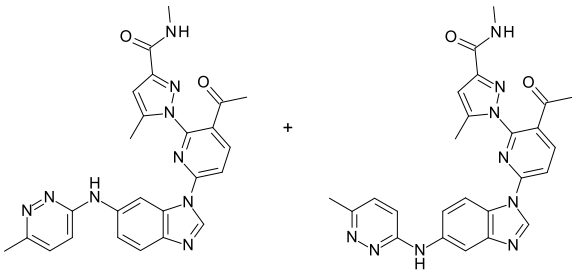
A una solución agitada de etiléster de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (280 mg, 1,82 mmol, 1,0 equiv.) a RT en MeOH (2 ml) en una atmósfera de argón se agregó metilamina, 41 % en agua (2,75 g, 3,08 ml, 36,32 mmol, 20 equiv). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se continuó la agitación a esa temperatura durante la noche. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró hasta secarse para obtener N,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 140,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida



Preparado de forma análoga al ejemplo 62, etapa 1, mediante el uso de N,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (usado como crudo de la etapa anterior) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (296,2 mg, 1,71 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (142 mg, 24,7 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 293,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

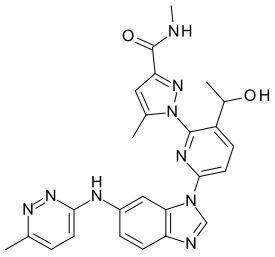
Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida



Preparado de forma análoga al ejemplo 65, etapa 1, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (137 mg, 0,407 mmol, 1 equiv.) y 1H-

benzimidazol-5-il-(6-metilpiridazin-3-il)amina (101,91 mg, 0,407 mmol, 1 equiv.) durante 8 h para obtener 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (40 mg, 19,6 % de rendimiento) y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (33 mg, 15,5 % de rendimiento) como un sólido naranja después de la separación de los isómeros mediante cromatografía en columna flash. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 482,2 $[M+H]^+$, ESI pos. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) d ppm 9,28 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 2,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 3 H), 2,55 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H) Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 482,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,32 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,43 - 8,49 (m, 1 H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,04 (q, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 2,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 3 H), 2,55 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,04 (s, 3 H).

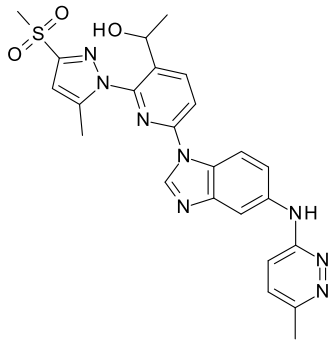
Etapa 4: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida



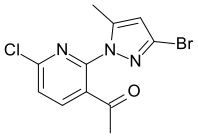
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (37 mg, 0,077 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (23 mg, 60,7 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 484,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 145

1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

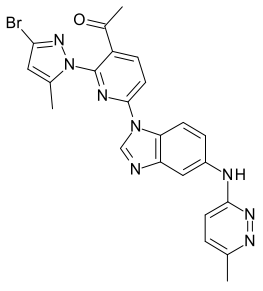


Etapa 1: 1-[2-(3-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-6-cloro-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 1, mediante el uso de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 2,0 g, 11,52 mmol, 1,0 equiv.) y 3-bromo-5-metil-1H-pirazol (1,86 g, 11,52 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-[2-(3-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-6-cloro-3-piridil]etanona (1,8 g, 5,72 mmol, 47,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 313,9 $[M+H]^+$ y 315,9 $[M+H]^+$, (isótopos de bromo) ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H).

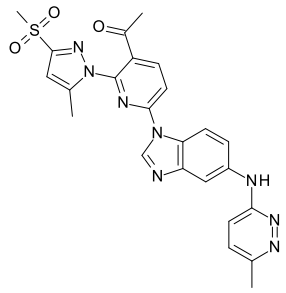
Etapa 2: 1-[2-(3-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-(3-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-6-cloro-3-piridil]etanona (1000,0 mg, 3,18 mmol, 1,0 equiv.) y N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (716,06 mg, 3,18 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) para obtener 1-[2-(3-bromo-5-metil-pirazol-1-

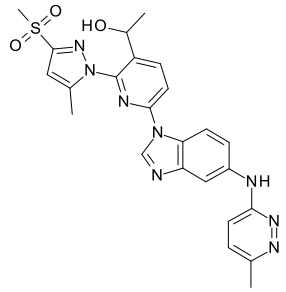
il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (373 mg, 0,740 mmol, 23,31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 503,1 $[M+H]^+$ y 505,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Una mezcla de 1-[2-(3-bromo-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (378,0 mg, 0,750 mmol, 1,0 equiv.), triflato de cobre (I) (23,95 mg, 0,11 mmol, 0,150 equiv.), (1R,2R)-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (32,05 mg, 0,230 mmol, 0,30 equiv.) y metanosulfinato de sodio (115,0 mg, 1,13 mmol, 1,5 equiv.) en DMSO (12 ml) se agitó a 95 °C durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (amortiguador de ácido fórmico) para obtener 1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (168 mg, 0,330 mmol, 43,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 503,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

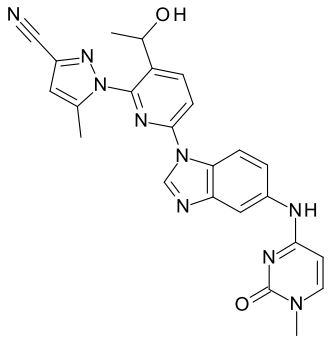


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (168,0 mg, 0,330 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (50,0 mg, 1,32 mmol, 3,95

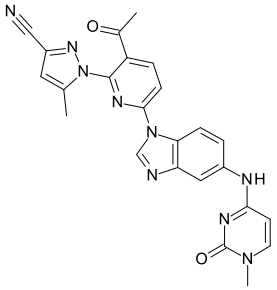
equiv.) en DMF/MeOH (3:1) para obtener 1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (66,3 mg, 0,130 mmol, 39,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 505,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,94 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,19 - 8,13 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,81 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 146

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-ceto-1-metil-pirimidin-4-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



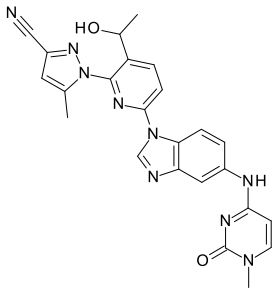
Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(2-ceto-1-metil-pirimidin-4-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 3, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 0,119 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y 4-amino-1-metil-pirimidin-2-ona (29,7 mg, 0,237 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (39,8 mg, 68,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 466,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-ceto-1-metil-pirimidin-4-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-

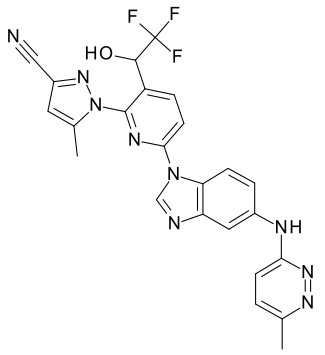
piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



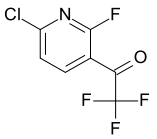
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(2-ceto-1-metil-pirimidin-4-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (39,8 mg, 0,081 mmol, 1 equiv.) en MeOH/THF para obtener el compuesto del título (19,9 mg, 49,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 468,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 148

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



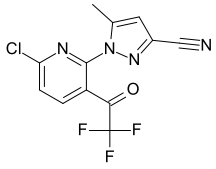
Etapa 1: 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etanona



Se agregó LDA (4,56 ml, 9,12 mmol, 1,2 equiv.) por goteo a una solución de 2-cloro-6-fluoropiridina (1,0 g, 7,6 mmol, 1 equiv.) en THF (20 ml) a -70 °C. Se formó una suspensión amarilla. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, luego se agregó N-

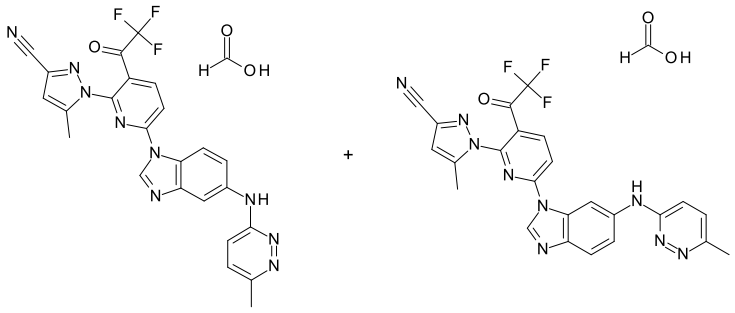
metoxi-N-metiltrifluoroacetamida (1,26 g, 7,99 mmol, 1,05 equiv.) por goteo. Después de la adición, la solución amarilla transparente se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con 100 ml de NH_4Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 25 % de EtOAc en PE) para obtener 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etanona (600 mg, 2,64 mmol, 34,7 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. LC-MS: m/z = 246,1 $[M+H_2O+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



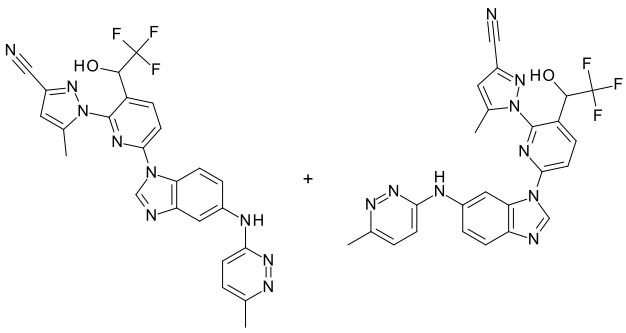
A la mezcla de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)-2,2,2-trifluoro-etanona (6,2 g, 27,25 mmol, 1,0 equiv.) y 5-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (2,91 g, 27,21 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (50 ml) se agregó DIPEA (7,9 ml, 54,5 mmol, 2,0 equiv.) por goteo a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó con 100 ml de agua, se extrajo con 100 ml de EtOAc, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (Waters Xbridge BEH C18 150 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 30 – 50 % de CH_3CN en H_2O (con NH_4HCO_3 10 mM) durante 22 min, luego 100 % de CH_3CN (5 min), velocidad de flujo 140 ml/min) para obtener 1-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (3,2 g, 10,17 mmol, 37,3 % de rendimiento) como un sólido rosa. LC-MS: m/z = 315,1 $[M+H]^+$, 333,1 $[M+H_2O+H]^+$ ESI pos.

Etapa 3: 5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico y 5-metil-1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



Una mezcla de 1-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (0,4 g, 1,27 mmol, 1,0 equiv.), N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (301,0 mg, 1,34 mmol, 1,05 equiv.) y DIPEA (0,45 ml, 2,54 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (Shim-pack C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, gradiente 1 - 30 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) en 10 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min, 1 inyección) para obtener 5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (170 mg, 26,6 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LC-MS: m/z = 504,1 $[M+H]^+$, ESI pos. y 5-metil-1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (120 mg, 18,8 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LC-MS: m/z = 504,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo y 5-metil-1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo

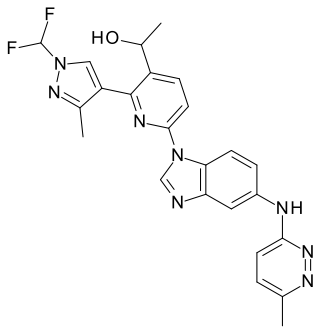


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 3, mediante el uso de 5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (40,0 mg, 0,080 mmol, 1 equiv.) y $NaBH_4$ (8,0 mg, 0,210 mmol, 2,7 equiv.) para obtener 5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-

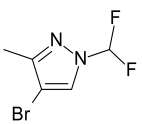
trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (5,3 mg, 0,010 mmol, 11,9 % de rendimiento) y 5-metil-1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (1,0 mg, 0,002 mmol, 2,5 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la purificación mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge BEH C18 150 mm x 50 mm x 5 µm, gradiente 29 - 59 % de CH_3CN en H_2O (con NH_4HCO_3 10 mM) durante 8 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min) y la separación de los dos isómeros mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 10 – 50 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) en heptano durante 15 min, luego 100 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) durante 3 min), velocidad de flujo 100 ml/min). Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 506,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,38 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 1H), 4,13 - 3,86 (m, 1H), 3,78 - 3,56 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 3H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,61 - 1,53 (m, 3H), 1,52 - 1,47 (m, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 506,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,97 - 8,95 (m, 1H), 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,25 - 8,22 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,55 - 5,49 (m, 1H), 2,56 - 2,54 (m, 3H), 2,45 - 2,43 (m, 3H), 2,06 - 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 149

1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

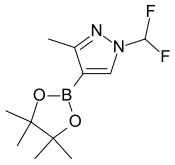


Etapa 1: 4-bromo-1-(difluorometil)-3-metil-pirazol



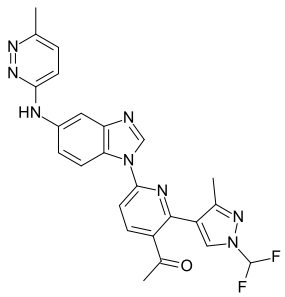
A una solución de 4-bromo-3-metilpirazol (200,0 mg, 1,24 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (5 ml) se agregó clorodifluoroacetato de sodio (378,8 mg, 2,48 mmol, 2,0 equiv.) y carbonato de potasio (515,1 mg, 3,73 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (0-20 % de EtOAc en PE) para obtener 4-bromo-1-(difluorometil)-3-metil-pirazol (200 mg, 0,950 mmol, 66,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 213,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-(difluorometil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de bis(pinacolato)diboro (240,7 mg, 0,950 mmol, 2,0 equiv.) y 4-bromo-1-(difluorometil)-3-metil-pirazol (100 mg**,** 0,474 mmol**,** 1,0 equiv.) para obtener 1-(difluorometil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (113 mg, 0,436 mmol**,** 98,4 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco. LC-MS: m/z = 259,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

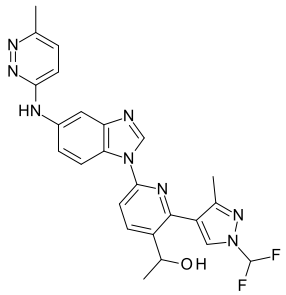
Etapa 3: 1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 135, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (5,0 mg, 0,010 mmol, 1,0 equiv., preparada en el ejemplo 76, etapa 2) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (5,0 mg, 0,010 mmol, 1 equiv.) mientras se

ejecuta la reacción durante 2 h a 100 °C para obtener 1-[2-[1-(difluorometil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (12 mg, 0,030 mmol, 7,44 % de rendimiento). LC-MS: m/z 475,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

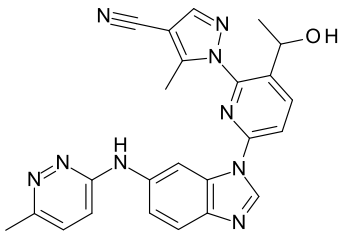
*Etapa **4**: 1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol*



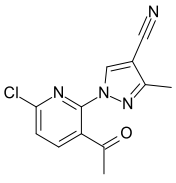
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 3, mediante el uso de 1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (20,0 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (4,78 mg, 0,130 mmol, 3 equiv.) para obtener 1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (5,9 mg, 0,010 mmol, 29,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 477,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 150

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo

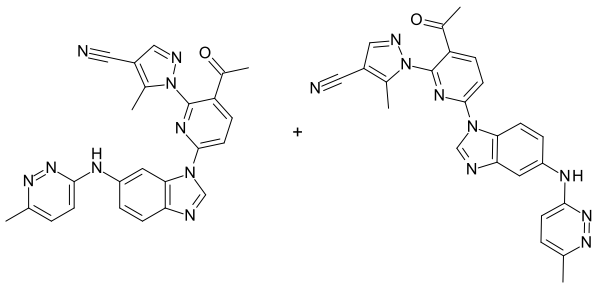


Etapa 1: 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 62, etapa 1, mediante el uso de 5-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (616,9 mg, 5,76 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 1,0 g, 5,76 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo (900 mg, 3,45 mmol, 59,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 260,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

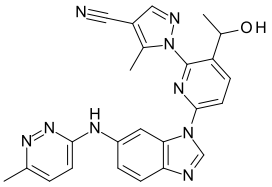
Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 3, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo (182,0 mg, 0,700 mmol, 1,0 equiv.), N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (188,72 mg, 0,840 mmol, 1,2 equiv., preparada en el ejemplo 64, intermediario 1) y DIPEA (0,24 ml, 1,4 mmol, 2 equiv.) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo (100 mg, 0,220 mmol, 31,87 % de rendimiento) como un sólido marrón claro y 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo (60 mg, 0,130 mmol, 19,12 % de rendimiento) como un sólido marrón claro después de la separación mediante NPLC preparativa (NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 mm x 70 mm x 10 µm, gradiente 20 – 60 % de EtOH en hexano durante 20 min, luego 100 % de EtOH (3 min), velocidad de flujo 140 ml/min). Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 450,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,62 (s, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 450,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,28 - 2,22 (m, 3H).

Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-

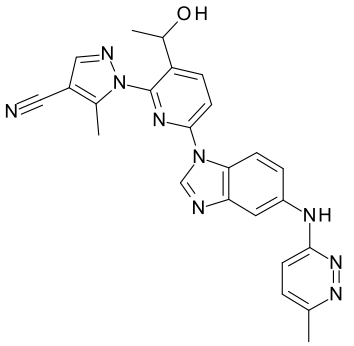
metil-pirazol-4-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 3, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo (60,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo (34,5 mg, 0,080 mmol, 57,24 % de rendimiento) como un sólido blancuzco después de HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, gradiente 2 – 32 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 10 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min, 1 inyección). LC-MS: m/z = 451,9 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,87 - 8,74 (m, 2H), 8,56 - 8,47 (m, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 3H), 2,53 - 2,48 (m, 3H), 1,45 - 1,36 (m, 3H)

Ejemplo 151

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-prazol-4-carbonitrilo

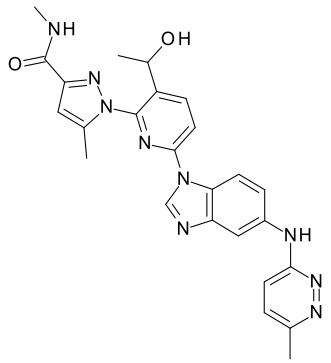


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 3, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo (100,0 mg, 0,220 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 150, etapa 2) en $CHCl_3$/MeOH (1:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo (58,5 mg, 0,130 mmol, 58,24 % de rendimiento) como

un sólido amarillo después de HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm x 10 µm, gradiente 3 – 36 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 11 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min). LC-MS: m/z = 452,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,87 (s, 1H), 8,51 - 8,44 (m, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 3H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 4,82 -4,80 (m, 1H), 2,53 (s, 6H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 152

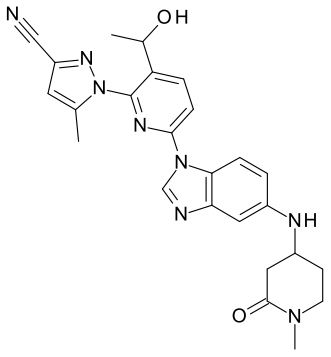
1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida



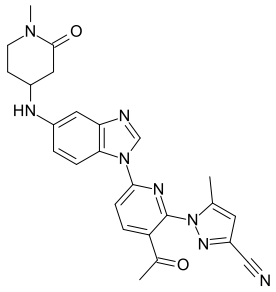
Preparado de forma análoga al ejemplo 55, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (30 mg, 0,062 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 144, etapa 3) en MeOH/THF (1:1) mientras se agitaba durante la noche para obtener el compuesto del título (14 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 484,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 155

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-ceto-1-metil-4-piperidil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

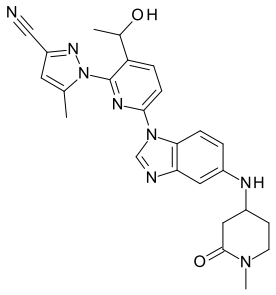


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(2-ceto-1-metil-4-piperidil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, con 4-amino-1-metil-2-piperidona;diclorhidrato (23,87 mg, 0,119 mmol, 2,0 equiv.) durante 6 h para obtener el compuesto del título (10,7 mg, 36,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 469,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

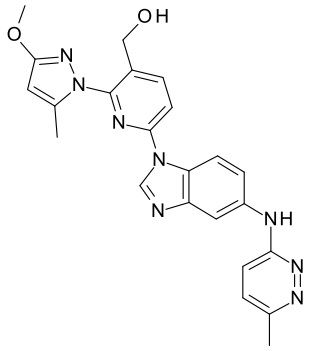
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-ceto-1-metil-4-piperidil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



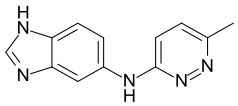
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (6,5 mg, 58,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 471,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 158

[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol

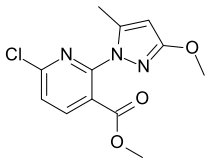


Intermediario 1: N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina



Una mezcla de 5-aminobenzimidazol (8,0 g, 60,1 mmol, 1,0 equiv.) y 3-cloro-6-metilpiridazina (7,34 g, 57,08 mmol, 0,950 equiv.) en ^{i}PrOH (120 ml) se agitó a 120 °C durante 72 horas. La suspensión marrón oscura se concentró al vacío y el residuo se trituró en MeOH (60 ml). El sólido se recolectó mediante filtración y se trituró en DCM (40 ml). El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con DCM y se secó. El compuesto del título (10 g, 71,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 226,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 9,60 (br s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,04 - 4,15 (m, 1H), 2,49 (s, 3H).

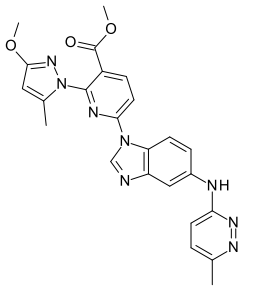
Etapa 1: metil 6-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato



Preparado de forma análoga al ejemplo 133, etapa 1, mediante el uso de metil 6-cloro-2-fluoro-piridin-3-carboxilato (1,0 g, 5,28 mmol, 1,0 equiv.) y 3-metoxi-5-metil-1H-pirazol (600,0 mg, 5,35 mmol, 1,0 equiv.) para obtener metil 6-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato (1,4 g, 4,97 mmol, 94,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 282,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

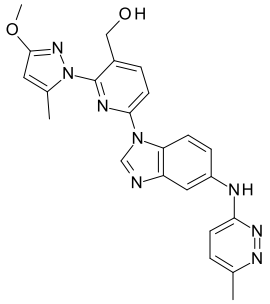
Etapa 2: metil 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-

il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxilato



Una mezcla de N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (0,92 g, 4,07 mmol, 1,04 equiv., intermediario 1), metil 6-cloro-2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato (1,1 g, 3,91 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (1,65 g, 11,94 mmol, 3,1 equiv.) en DMSO (50 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se vertió en H_2O (500 ml). Se precipitó un sólido. Esto se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 (250 mm x 70 mm x 15 µm). Velocidad de flujo 140 ml/min. Gradiente: de 20 % a 50 % de CH_3CN en (H_2O con 0,225 % de ácido fórmico v/v) (35 min), luego 100 % de CH_3CN (1 min). Se obtuvo una mezcla de metil 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxilato (370 mg, 0,79 mmol, 20,1 % de rendimiento) y metil 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxilato (350 mg, 0,74 mmol, 18,1 % de rendimiento) como sólidos amarillos claros. LC-MS: m/z = 471,1 $[M+H]^+$, ESI pos. Esta mezcla se purificó mediante NPLC preparativa: columna Welch Ultimate XB-SiOH (250 mm x 70 mm x 10 um). Velocidad de flujo 140 ml/min. Gradiente: de 20 % a 60 % de EtOH en hexano (20 min), luego 100 % de EtOH (3 min).

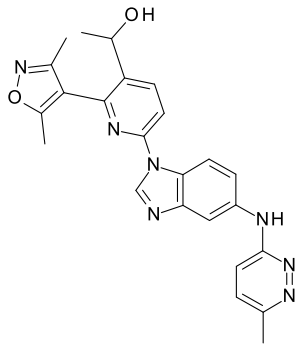
Etapa 3: [2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol



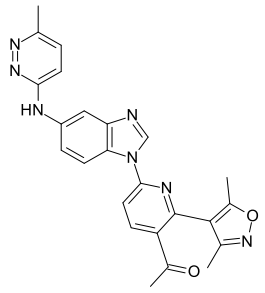
A una solución de metil 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxilato (30,0 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (4 ml) se agregó DIBAL-H (0,14 ml, 0,140 mmol, 2,2 equiv.) a -76 °C en 5 min. La mezcla se agitó a -76 °C durante 1 hora. Se agregó otra porción de DIBAL-H (0,14 ml, 0,140 mmol, 2,2 equiv.) después de 2 horas y 4 horas a -76 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a esta temperatura. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de THF y se calentó hasta 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 0,16 ml de H_2O, seguido de 0,16 ml de 15 % de NaOH acuoso y 0,4 ml de H_2O en este orden. Después de la agitación a RT durante 15 min, el $MgSO_4$ se agregó a la mezcla de reacción que se agitó a RT durante 15 min. Después de la filtración, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 9 % de MeOH en DCM) para obtener [2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol (20 mg, 0,050 mmol, 68,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 443,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,84 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 159

1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

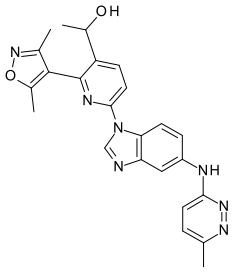


Etapa 1: 1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (26,0 mg, 0,180 mmol, 1,4 equiv.) y de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) para obtener 1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (25 mg, 0,060 mmol, 43,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: 440,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

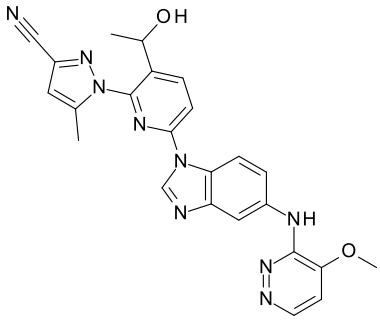
Etapa 2: 1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



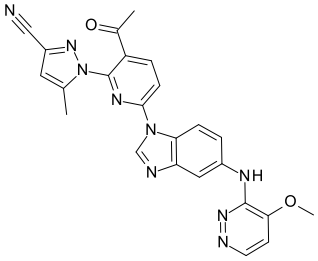
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, para obtener 1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (9,8 mg, 0,020 mmol, 39,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 442,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 160

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

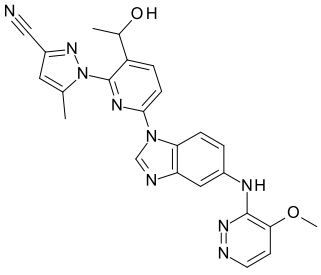


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(4-metoxipiridazin-3-l)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Se preparó de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de (4-metoxipiridazin-3-il)amina (23,76 mg, 0,190 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (29,6 mg, 63,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: 466,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

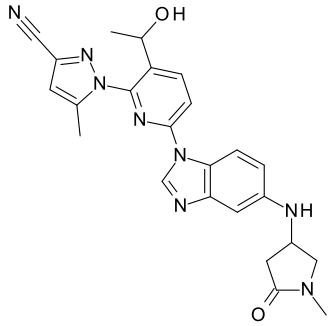
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



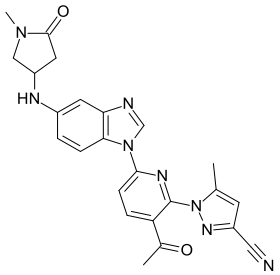
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, en MeOH/THF (1:1), el compuesto del título (18,9 mg, 63,6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: 468,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 161

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-ceto-1-metil-pirrolidin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

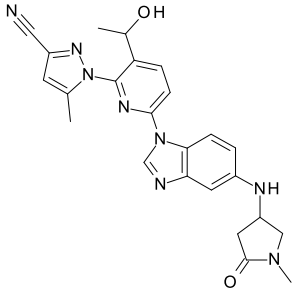


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(5-ceto-1-metil-pirrolidin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Se preparó de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 4-amino-1-metil-2-pirrolidona (27,1 mg, 0,237 mmol, 2 equiv.) para obtener el compuesto del título (43,1 mg, 75,9 % de rendimiento). LC-MS: 455,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-ceto-1-metil-pirrolidin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

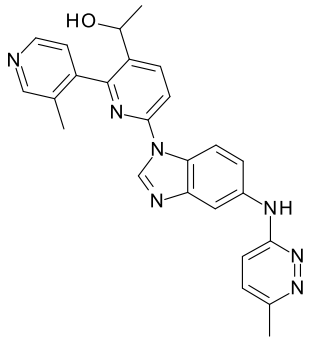


De forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, en MeOH/THF (1:1), el compuesto del título

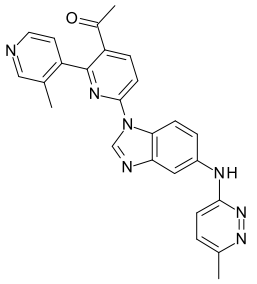
(36,7 mg, 81,4 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: 457,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 162

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-(3-metil-4-piridil)-3-piridil]etanol

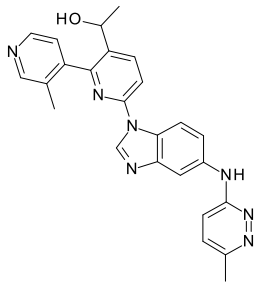


Etapa 1: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-(3-metil-4-piridil)-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de ácido 3-metilpiridin-4-borónico (36,15 mg, 0,260 mmol, 2 equiv.) y de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-(3-metil-4-piridil)-3-piridil]etanona (22 mg, 0,050 mmol, 38,28 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 436,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

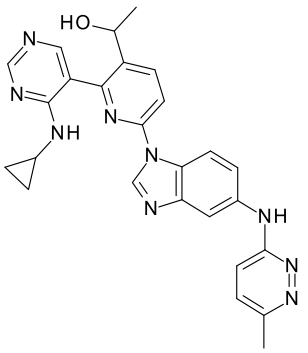
Etapa 2: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-(3-metil-4-piridil)-3-piridil]etanol



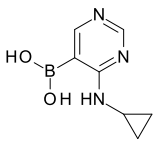
De forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 5,0 equivalentes de $NaBH_4$, se obtuvo 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-(3-metil-4-piridil)-3-piridil]etanol (8,9 mg, 0,020 mmol, 44,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 438,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 163

1-[2-[4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

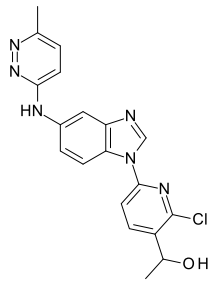


Etapa 1: Ácido [4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]borónico



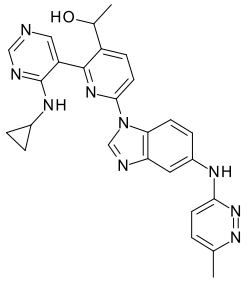
Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 5-bromo-N-ciclopropil-pirimidin-4-amina (1,0 g, 4,67 mmol, 1,0 equiv.) y bis(pinacolato)diboro (1779,45 mg, 7,01 mmol, 1,5 equiv.) para obtener ácido [4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]borónico (368 mg, 2,06 mmol, 44,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 180,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



De forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (200,0 mg, 0,530 mmol, 1,0 equiv. preparado en el ejemplo 76, etapa 2) y 5,0 equivalentes de NaBH4 se obtuvo 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (130 mg, 0,340 mmol, 51,7 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS: m/z = 381,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

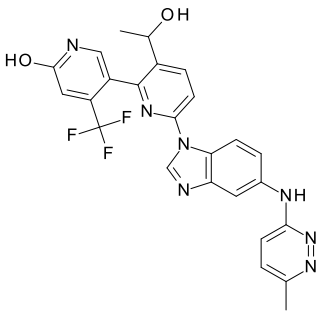
Etapa 3: 1-[2-[4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



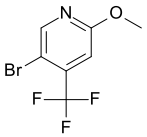
De forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (30,0 mg, 0,080 mmol, 1,0 equiv. del ejemplo 163, etapa 2) y ácido [4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]borónico (42,3 mg, 0,240 mmol, 3,0 equiv. del ejemplo 163, etapa 1), se obtuvo 1-[2-[4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (4 mg, 0,010 mmol, 10,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 480,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 164

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-(trifluorometil)piridin-2-ol

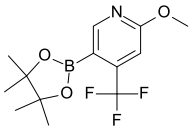


Etapa 1: 5-bromo-2-metoxi-4-(trifluorometil)piridina



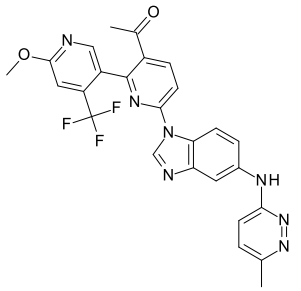
Una solución de 5-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 3,84 mmol, 1,0 equiv.) y metoxisodio (0,41 g, 7,68 mmol, 2 equiv.) en metanol (7 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (10 ml) y se filtró, el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 257,9, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina



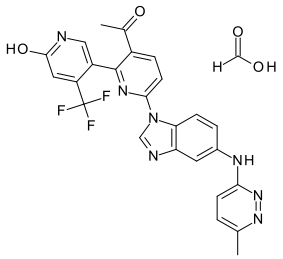
Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 3-bromo-6-metoxi-2-(trifluorometil)piridina (usado como crudo de la etapa anterior) para obtener el compuesto deseado como un sólido blancuzco (400 mg, 62,7 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 304,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[2-[6-metoxi-4-(trifluorometil)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina (240,03 mg, 0,790 mmol, 3 equiv.) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (100,0 mg, 0,260 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) para obtener 1-[2-[6-metoxi-4-(trifluorometil)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (45 mg, 0,090 mmol, 32,82 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 520,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

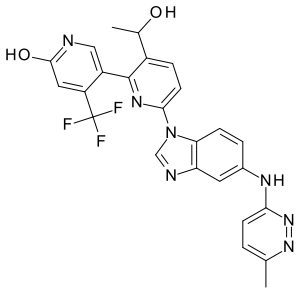
Etapa 4: 1-[2-[6-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona; ácido fórmico



A una solución de 1-[2-[6-metoxi-4-(trifluorometil)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (40,0 mg, 0,080 mmol, 1,0 equiv.) se agregó HCl (2008,86 mg, 3 mmol, 39,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 40 mm x 15 µm). Velocidad de flujo: 60 ml/min. Gradiente: de 10 % a 40 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (13 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)) y liofilizadas para obtener 1-[2-[6-hidroxi-4-(trifluorometil)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona; ácido fórmico (30 mg, 0,060 mmol, 77,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 506,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 5: 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-

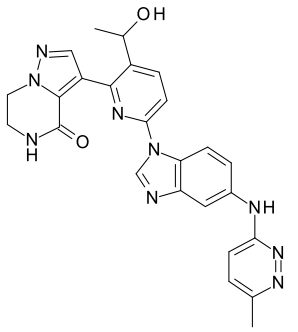
(trifluorometil)piridin-2-ol



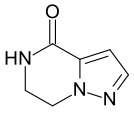
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, para obtener 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-(trifluorometil)piridin-2-ol (10,1 mg, 0,020 mmol, 32,7 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS: m/z = 508,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 165

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



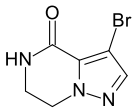
Etapa 1: 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



A una solución de ter-butil N-(2-bromoetil)carbamato (10,66 g, 47,58 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (100 ml) se agregó ter-butil N-(2-bromoetil)carbamato (10,66 g, 47,58 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (25,84 g, 79,3 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar EtOAc, se eliminó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los

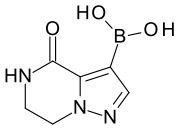
extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 – 25 % de EtOAc en PE) y se concentró a presión reducida para obtener un aceite incoloro. Dicho aceite se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y HCl 4M en 1,4-dioxano (20,0 ml, 80 mmol, 2,02 equiv.) se agregó a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml) y se agregó carbonato de sodio (16,81 g, 158,59 mmol, 4 equiv.) como un sólido. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar los volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 – 100 % de EtOAc en PE) para obtener 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (1,5 g, 10,94 mmol, 27,6 % de rendimiento) como un polvo naranja. LC-MS: m/z = 138,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



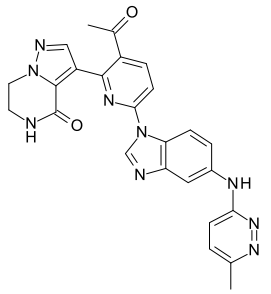
A una solución de 6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (1,5 g, 10,94 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (15 ml) se agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2,14 g, 12,03 mmol, 1,1,0 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado acuoso y se agitó durante 10 min. Luego, la mezcla se filtró y se enjuagó con agua (10 ml*2) y $Na_2S_2O_3$ saturado (10 ml). La torta de filtro se concentró a presión reducida para obtener 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (2,2 g, 10,18 mmol, 93,1 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 216,0, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: Ácido (4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)borónico



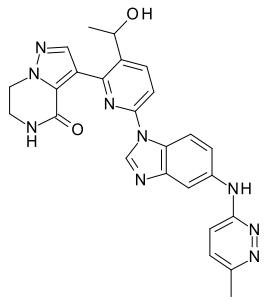
Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (500,0 mg, 2,31 mmol, 1,0 equiv.) para obtener ácido (4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)borónico (800 mg, 4,42 mmol, 48,61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 182,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 3-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de ácido (4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)borónico (600,0 mg, 1,23 mmol, 7,75 equiv.) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona ((60,0 mg, 0,160 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) para obtener 3-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (35 mg, 0,070 mmol, 45,6 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 480,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

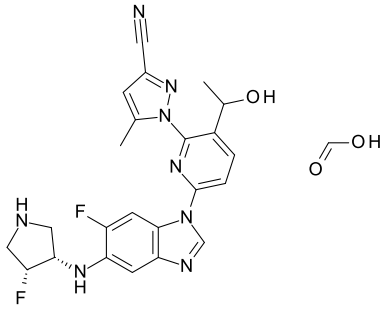
Etapa 5: 3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona



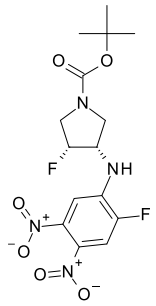
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, para obtener 3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (6,8 mg, 0,010 mmol, 22,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 482,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 166

1-[6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

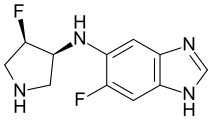


Etapa 1: ter-butil (3R,4S)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4,5-dinitro-anilino)pirrolidin-1-carboxilato



A una solución de 1,2-difluoro-4,5-dinitro-benceno (450,0 mg, 2,2 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se agregó ter-butil (3S,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (450,0 mg, 2,2 mmol, 1,0 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (1,09 ml, 6,61 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío para obtener ter-butil (3R,4S)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4,5-dinitro-anilino)pirrolidin-1-carboxilato (800 mg, 2,06 mmol, 93,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 289,1 $[M\text{-}Boc+H]^+$, ESI pos.

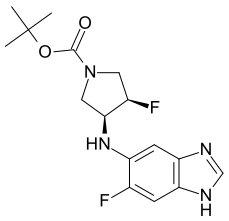
Etapa 2: 6-fluoro-N-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-5-amina



A una solución de ter-butil (3R,4S)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4,5-dinitro-anilino)pirrolidin-1-carboxilato (550,0 mg, 1,42 mmol, 1,0 equiv.) en ácido fórmico (65,19 mg, 1,42 mmol, 1,0 equiv.) se agregó níquel (83,13 mg, 1,42 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 (50 psi). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener 6-fluoro-N-[(3S,4R)-4-

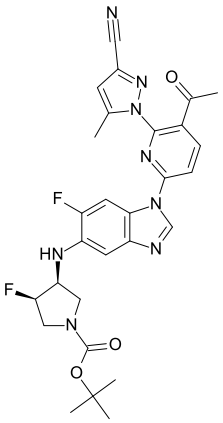
fluoropirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-5-amina crudo (500 mg, 2,1 mmol, 74,1 % de rendimiento) como una goma marrón oscura. LC-MS: m/z = 239,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: ter-butil (3R,4S)-3-fluoro-4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-5-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato



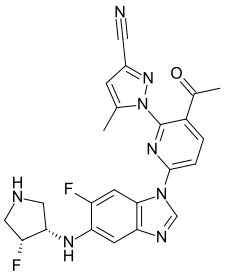
A una solución de 6-fluoro-N-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-5-amina (600,0 mg, 1,26 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se agregó TEA (382,27 mg, 3,78 mmol, 3 equiv.) y ter-butil (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil carbonato (412,24 mg, 1,89 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, y a la solución se agregó K_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge C18 150 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 3 – 33 % de CH_3CN en H_2O (con NH_4CO_3 10 mM) en 11 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 60 ml/min)), y el eluyente se liofilizó para obtener ter-butil (3R,4S)-3-fluoro-4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-5-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato (180 mg, 0,530 mmol, 42,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 339,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: ter-butil (3S,4R)-3-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato



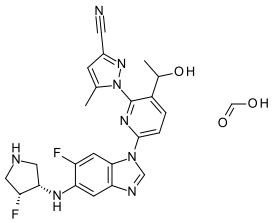
Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de ter-butil rac-(3R,4S)-3-fluoro-4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-5-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato (170,0 mg, 0,500 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (196,46 mg, 0,750 mmol, 1,5 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) para obtener ter-butil (3S,4R)-3-[[3-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato (40 mg, 0,070 mmol, 14,2 % de rendimiento) y ter-butil (3S,4R)-3-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato (50 mg, 0,090 mmol, 17,7 % de rendimiento) como gomas amarillas claras. Los regioisómeros se separaron mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 x 50 x 10 µm, 10 – 50 % de EtOH (0,1 % de hidróxido de amonio) en hexano durante 15 min, luego 100 % de EtOH (0,1 % de hidróxido de amonio) (5 min), velocidad de flujo 100 ml/min). LC-MS: m/z = 563,2 $[M+H]^+$, ESI pos. Regioisómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,52 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,36 - 5,13 (m, 1H), 4,41 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,02 (m, 2H), 3,73 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,21 (q, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). Regioisómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 5,28 - 5,04 (m, 1H), 4,64 - 4,40 (m, 1H), 4,04 - 3,53 (m, 4H), 3,27 - 3,11 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,26 - 2,17 (s, 3H), 1,54 - 1,46 (s, 9H).

Etapa 5: 1-[3-acetil-6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Una solución de ter-butil (3S,4R)-3-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato (50,0 mg, 0,090 mmol, 1,0 equiv.) y ácido trifluoroacético (0,63 ml, 8,11 mmol, 91,3 equiv.) en DCM (2,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para obtener 60 mg de 1-[3-acetil-6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo crudo. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 463,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

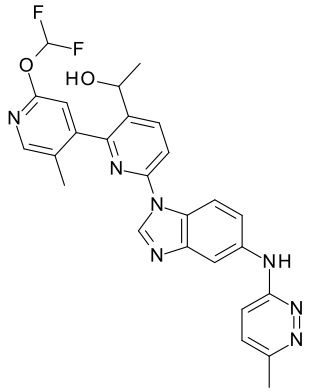
Etapa 6: 1-[6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



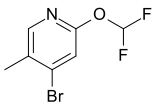
A una solución de 1-[3-acetil-6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitril;ácido 2,2,2-trifluoroacético (usado como crudo de la etapa anterior) en metanol (3 ml) se agregó $NaBH_4$ (11,81 mg, 0,310 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó mediante NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge 150*25 mm*5 um, H_2O (NH_4HCO_3 10 mM) – CH_3CN, 23 – 53 % de B, tiempo de gradiente 8 min, 100 % de B, tiempo de espera 2 min, velocidad de flujo 25 ml/min), el eluyente se liofilizó para obtener 1-[6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (13,6 mg, 0,030 mmol, 26,73 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 465,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 167

1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

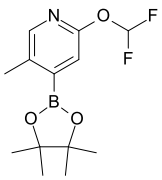


Etapa 1: 4-bromo-2-(difluorometoxi)-5-metil-piridina



Una mezcla de 4-bromo-5-metil-piridin-2-ol (290,0 mg, 1,54 mmol, 1,0 equiv.), Cs_2CO_3 (1,01 g, 3,08 mmol, 2,0 equiv.) y clorodifluoroacetato de sodio (705,46 mg, 4,63 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se disolvió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (9 % de EtOAc en PE) para obtener 4-bromo-2-(difluorometoxi)-5-metil-piridina (200 mg, 0,840 mmol, 54,48 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 238,0, $[M+H]^+$, ESI pos.

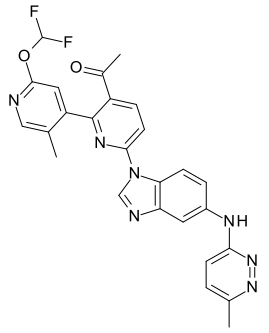
Etapa 2: 2-(difluorometil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-5-metil-piridina (150,0 mg, 0,630 mmol, 1,0 equiv) para obtener 2-(difluorometoxi)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (250 mg,

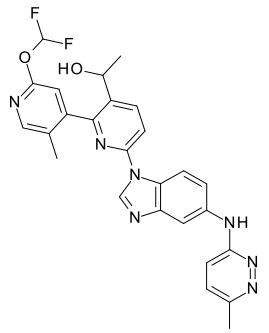
0,880 mmol, 139,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 286,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2), y 2-(difluorometoxi)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (718,5 mg, 2,5 mmol, 20 equiv.) para obtener 1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30 mg, 0,060 mmol, 45,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 502,3, $[M+H]^+$, ESI pos.

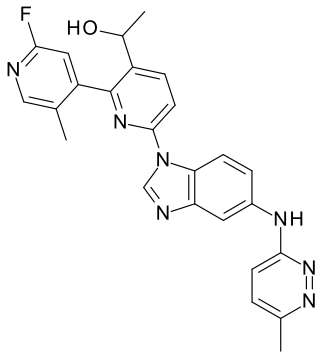
Etapa 4: 1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



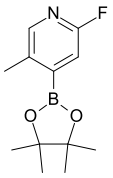
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 5,0 equivalentes de $NaBH_4$ (11,37 mg, 0,300 mmol) para obtener 1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (19,4 mg, 0,040 mmol, 64,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 502,4, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 168

1-[2-(2-fluoro-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

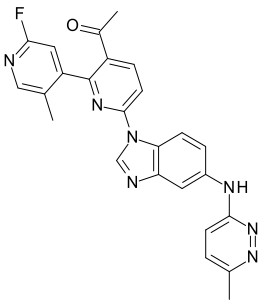


Etapa 1: 2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 4-bromo-2-fluoro-5-metil-piridina (950,0 mg, 5 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1000 mg, 4,22 mmol, 84,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 238,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8,00 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,35 (s, 13H).

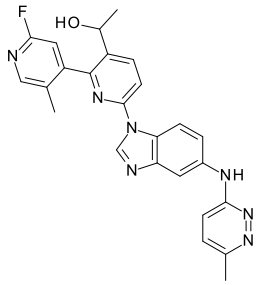
Etapa 2: 1-[2-(2-fluoro-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-

[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) y 2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (125,17 mg, 0,530 mmol, 4,0 equiv.) para obtener 1-[2-(2-fluoro-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30 mg, 0,070 mmol, 50,1 % de rendimiento) como un sólido gris. LC-MS: m/z = 454,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

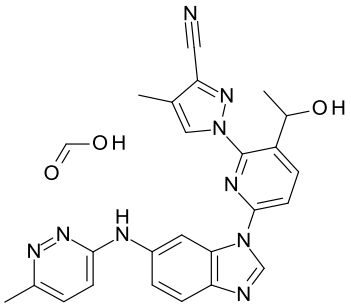
Etapa 3: 1-[2-(2-fluoro-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



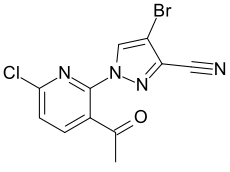
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 5,0 equivalentes de $NaBH_4$ (11,26 mg, 0,300 mmol, 5 equiv.) LC-MS: m/z = 456,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 169

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

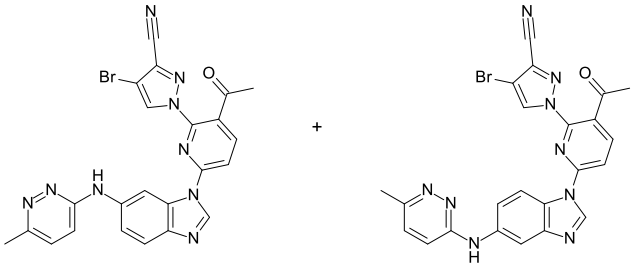


Etapa 1: 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo



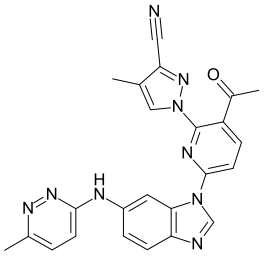
Preparado de forma análoga al ejemplo 62, etapa 1, mediante el uso de 4-bromopirazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 5,81 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo (1,5 g, 4,61 mmol, 79,2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 326,8 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo



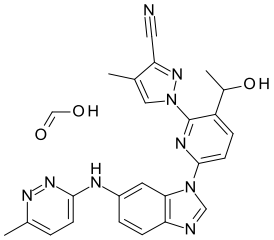
Preparado de forma análoga al ejemplo 76, etapa 1, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 3,07 mmol, 1,0 equiv.) y N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (0,83 g, 3,69 mmol, 1,2 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) para obtener 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo (350 mg, 0,680 mmol, 22,2 % de rendimiento) y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo (160 mg, 0,310 mmol, 10,1 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 514,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,32 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,7, 10,7 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 514,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,51 (br d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,43 (s, 2H).

Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 169/170, etapa 3, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo (50,0 mg, 0,100 mmol, 1,0 equiv.) para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (25,1 mg, 0,056 mmol, 56,2 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 450,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

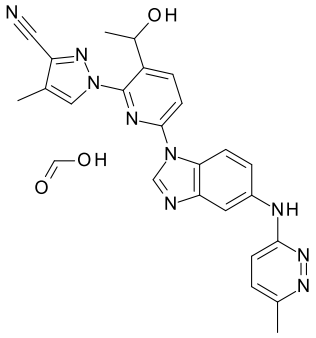
Etapa 4: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



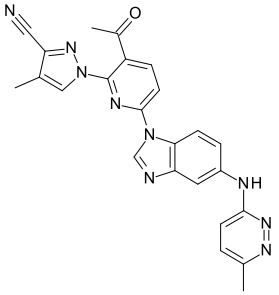
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/DCM (5:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (3,8 mg, 0,010 mmol, 14,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo mediante liofilización. LC-MS: m/z = 452,2, $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,86 - 8,81 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,44 (br s, 2H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 5,61 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 170

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

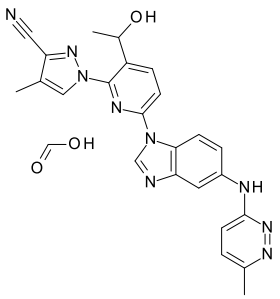


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-bromo-pirazol-3-carbonitrilo (200,0 mg, 0,390 mmol, 1,0 equiv., proporcionado en el ejemplo 169, etapa 2) y trimetilboroxina (195,25 mg, 0,780 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (15 ml) se agregaron K_3PO_4 (0,13 ml, 1,56 mmol, 4,0 equiv.) y $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (31,73 mg, 0,040 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla se purgó con nitrógeno durante varios min y luego la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante TLC preparativa (10 % de MeOH en DCM) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo (40 mg, 0,090 mmol, 22,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 450,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

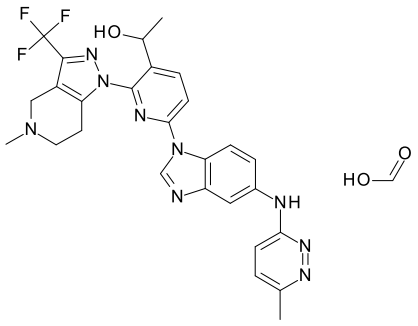
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



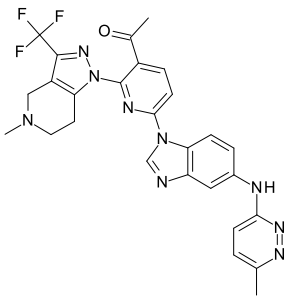
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo (40,0 mg, 0,090 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/DCM (5:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (10,3 mg, 0,020 mmol, 23,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 452,2, $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,93 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,9, 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 171

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

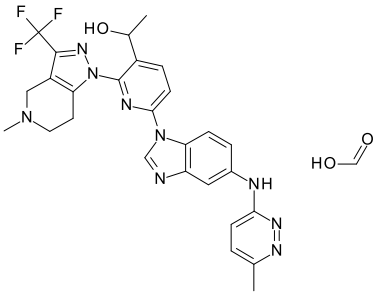


Etapa 1: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona



Una solución de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona;clorhidrato (300,0 mg, 0,530 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 97, etapa 3) y formaldehído (50,0 mg, 1,67 mmol, 3,2 equiv.) en MeOH (10 ml) se agitó at 30 °C durante 30 min. Luego, se agregó $NaBH_3CN$ (100,0 mg, 1,59 mmol, 3,0 equiv.) a la mezcla que se agitó adicionalmente a 30 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona crudo (183 mg, 0,334 mmol, 63,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 548,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

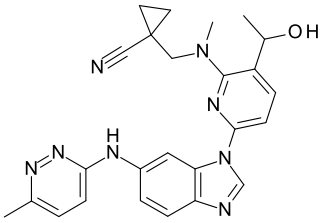


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, en DCM/MeOH (9:1) mediante el uso de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona (183 mg, 0,334 mmol, 1,0 eq.) para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (58 mg, 0,106 mmol, 31,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 550,2 $[M+H]^+$,

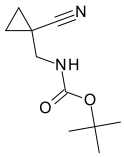
ESI pos.

Ejemplo 172

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo

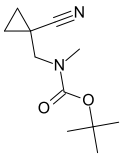


Etapa 1: ter-butil N-[(1-cianociclopropil)metil]carbamato



A una solución de 1-(aminometil)ciclopropancarbonitrilo;clorhidrato (450,0 mg, 3,39 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (15 ml) se agregó ter-butil (2-metilpropan-2-il)oxicarbonilo (962,9 mg, 4,41 mmol, 1,3 equiv.) y TEA (1,03 g, 10,18 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 – 90 % de MeOH en DCM) para obtener ter-butil N-[(1-cianociclopropil)metil]carbamato (350 mg, 1,78 mmol, 52,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,29 - 1,22 (m, 2H), 1,06 (s, 2H).

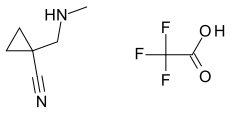
Etapa 2: ter-butil N-[(1-cianociclopropil)metil]-N-metil-carbamato



A una solución de ter-butil N-[(1-cianociclopropil)metil]carbamato (680,0 mg, 3,46 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 ml) y a la atmósfera inerte se agregó NaH (207,9 mg, 5,2 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se agregó MeI (737,7 mg, 5,2 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12

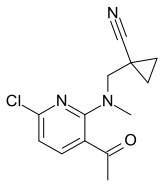
horas. La mezcla se inactivó mediante NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y los volátiles se evaporaron para obtener ter-butil N-[(1-cianociclopropil)metil]-N-metil-carbamato crudo como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 3: ácido 1-(metilaminometil)ciclopropancarbonitrilo;2,2,2-trifluoroacético



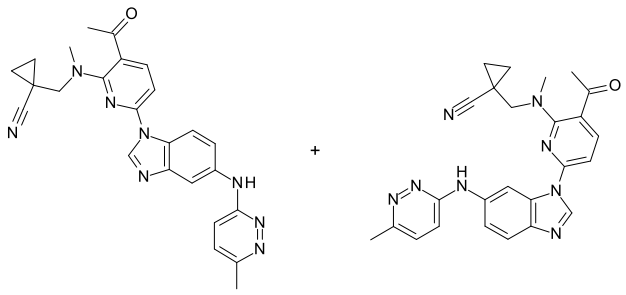
Una solución de ter-butil N-[(1-cianociclopropil)metil]-N-metil-carbamato (usado como crudo de la etapa anterior) y TFA (5,0 ml, 64,9 mmol, 20 equiv.) en DCM (5 ml) se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para obtener el producto crudo 1-(metilaminometil)ciclopropancarbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético como una goma amarilla clara que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 111,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[[(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo



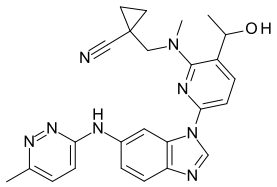
A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 696,8 mg, 4,01 mmol, 1,2 equiv.), ácido 1-(metilaminometil)ciclopropancarbonitrilo;2,2,2-trifluoroacético (usado como crudo de la etapa anterior) en DMSO (8 ml) se agregó DIPEA (1,66 ml, 10,04 mmol, 3,0 equiv.) y se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 – 33 % de EtOAc en PE) para obtener 1-[[(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (650 mg, 2,46 mmol, 70,7 % de rendimiento) como una goma incolora. LC-MS: m/z = 254,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 5: 1-[[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo y 1-[[[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-[[(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (550,0 mg, 2,09 mmol, 1,0 equiv.) y N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (704,65 mg, 3,13 mmol, 1,5 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) para obtener 1-[[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (110 mg, 0,240 mmol, 11,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-[[[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (110 mg, 0,240 mmol, 11,7 % de rendimiento) como un sólido marrón. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 453,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,33 (br s, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 1,7, 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,53 - 2,51 (m, 3H), 1,22 - 1,16 (m, 2H), 1,02 - 0,97 (m, 2H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 453,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,23 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 5,8, 8,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,34 - 1,28 (m, 2H), 1,18 - 1,16 (m, 2H).

Etapa 6: 1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo

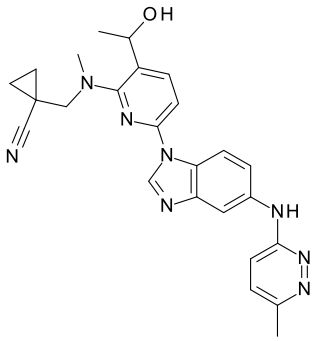


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (110,0 mg, 0,240 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH:DMF

(3:2) para obtener 1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (45,9 mg, 0,100 mmol, 39,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 455,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 173

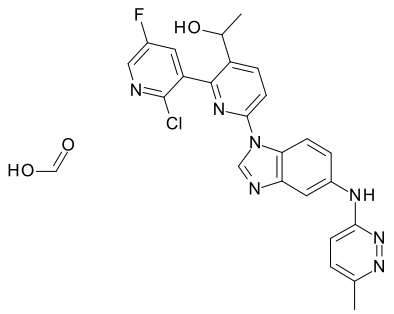
1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo



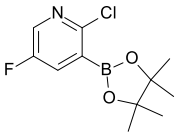
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[[[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (110,0 mg, 0,240 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 172, etapa 5) en MeOH:DMF (3:2) para obtener 1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo (53,6 mg, 0,120 mmol, 45,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 455,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 174

1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

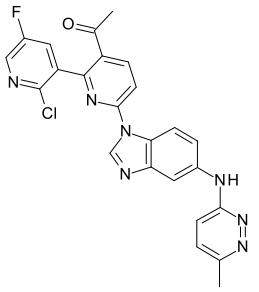


Etapa 1: 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



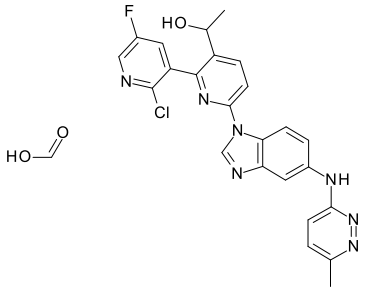
Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 3-bromo-2-cloro-5-fluoro-piridina (2,0 g, 9,5 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,4 g, 9,22 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 258,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (84,97 mg, 0,330 mmol, 2,5 equiv.) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) para obtener 1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (25 mg, 0,050 mmol, 39,97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 474,3, $[M+H]^+$, ESI pos.

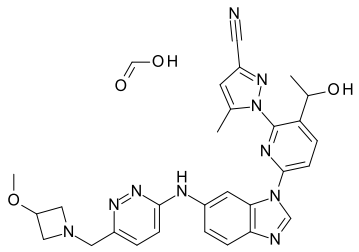
Etapa 3: 1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



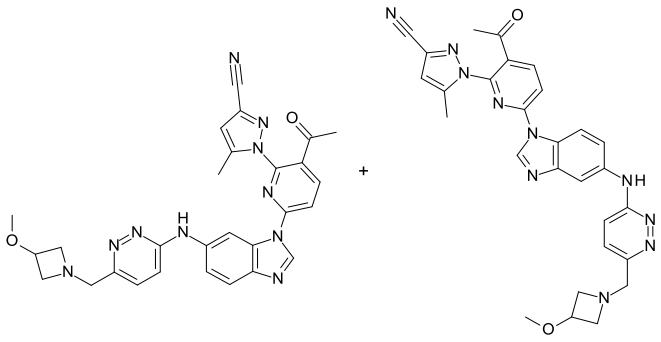
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y $NaBH_4$ (6,01 mg, 0,160 mmol, 5 equiv.) para obtener 1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (3,2 mg, 0,010 mmol, 21,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 476,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 175

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



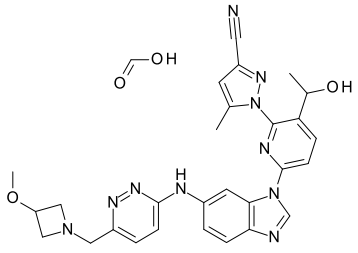
Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de N-[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]-1H-benzimidazol-5-amina (200,0 mg, 0,640 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 141, etapas 1 y 2) y 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (251,99 mg, 0,970 mmol, 1,5 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (40 mg, 0,070 mmol, 11,6 % de rendimiento) y 1-[3-acetil-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-

il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 0,090 mmol, 14,5 % de rendimiento) como sólidos amarillos. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 535,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 3,99 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (br t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). Regioisómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,40 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,17 - 3,14 (m, 3H), 2,96 (br dd, *J* = 5,8, 7,9 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

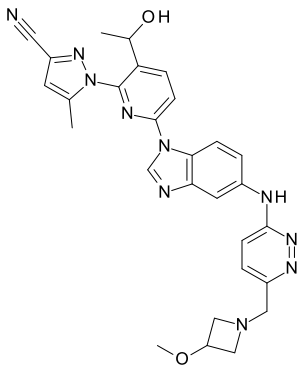
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (40,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/DMF (3:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (20,7 mg, 0,040 mmol, 49,0 % de rendimiento) como sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 537,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 176

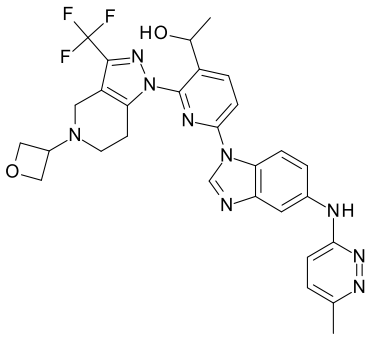
1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



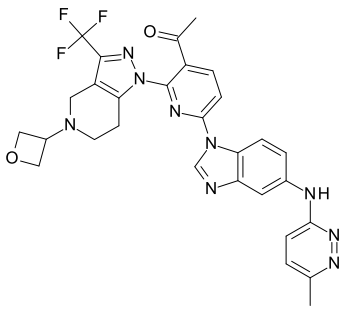
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (50,0 mg, 0,090 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 175, etapa 1) en MeOH/DMF (3:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (11,9 mg, 0,020 mmol, 23,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 537,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 177

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol

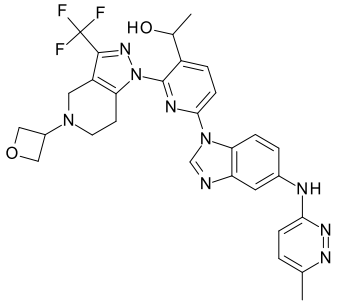


Etapa 1: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 171, etapa 4, mediante el uso de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona; clorhidrato (300,0 mg, 0,530 mmol, 1,0 equiv., ejemplo 97, etapa 3) y 3-oxetanona (195,0 mg, 2,71 mmol, 5,14 equiv.) para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona (150 mg, 0,250 mmol, 33,84 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 590,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

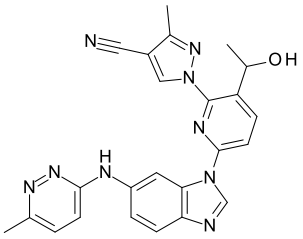
Etapa 2: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanona (150,0 mg, 0,180 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (30,0 mg, 0,790 mmol, 4,5 equiv.) en MeOH/DCM (1:9) para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol (45,2 mg, 0,080 mmol, 42,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 592,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 178

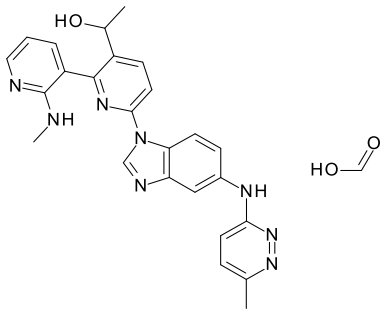
1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo



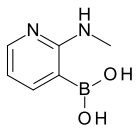
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo (85,0 mg, 0,190 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 150, etapa 2) en MeOH/THF/DCM (1:1:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo (51,8 mg, 0,110 mmol, 60,49 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 452,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 179

1-[2-[2-(metilamino)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



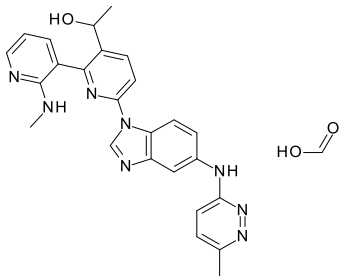
Etapa 1: ácido [2-(metilamino)-3-piridil]borónico



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 3-bromo-N-metil-piridin-2-amina (1,0 g, 5,35 mmol, 1,0 equiv.) para obtener ácido [2-(metilamino)-3-

piridil]borónico (721 mg, 4,69 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 153,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

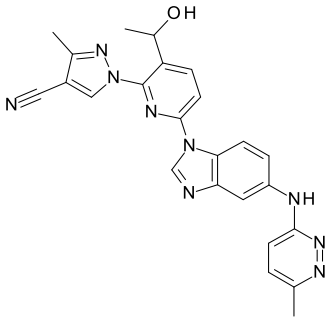
Etapa 2: 1-[2-[2-(metilamino)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



Preparado de forma análoga al ejemplo 163, etapa 3, mediante el uso de ácido [2-(metilamino)-3-piridil]borónico (159,61 mg, 1,05 mmol, 8,0 equiv.) (usado sin purificación) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv, preparado en el ejemplo 163, etapa 2) para obtener 1-[2-[2-(metilamino)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (17,8 mg, 0,040 mmol, 27,26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: 453,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 182

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo

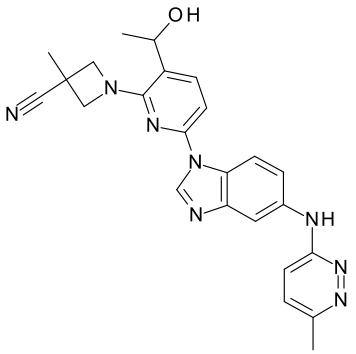


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo (45,0 mg, 0,100 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 178, etapa 2) en MeOH/THF/DCM (1:1:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-

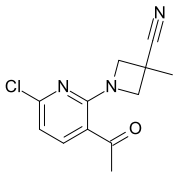
2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo (9,8 mg, 0,020 mmol, 21,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z =452,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,06 - 9,01 (m, 1H), 8,98 - 8,92 (m, 1H), 8,55 - 8,49 (m, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 5,61 - 5,51 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 183

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo

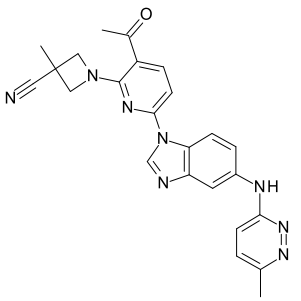


Etapa 1: 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo



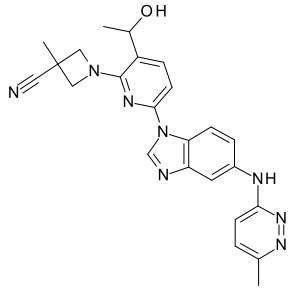
Preparado de forma análoga al ejemplo 62, etapa 1, mediante el uso de 3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (49,7 mg, 0,374 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 65 mg, 0,374 mmol, 1,0 equiv.) que produjo el compuesto del título (75 mg, 80,2 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 254,16 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (72 mg, 0,288 mmol, 1,0 equiv.) y 1H-benzimidazol-5-il-(6-metilpiridazin-3-il)amina (64,95 mg 0,288 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) para obtener: 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (30,8 mg, 24,4 % de rendimiento) y 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (22,5 mg, 17,8 % de rendimiento) después de la separación mediante SFC (Chiral OJ 250 mm x 20 mm x 10 µm, 25 % de MeOH (con 0,2 % de $HNEt_2$), 90 ml/min de velocidad de flujo). Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 423,2 $(M+H)^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,22 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 7,5 Hz, 2 H), 7,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 2 H), 4,05 (d, *J* = 9,4 Hz, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 423,2 $(M+H)^+$, ESI pos. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 9,28 - 9,28 (m, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,18 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,53 (br d, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 4,17 (br d, *J* = 9,8 Hz, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,40 - 2,40 (m, 1 H), 1,70 (s, 3 H).

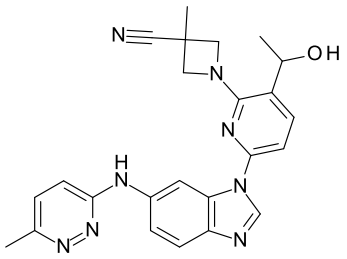
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (22,5 mg, 0,051 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (2,91 mg, 0,077 mmol, 1,5 equiv.) en THF/^{i}PrOH (1:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (17 mg, 72,53 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 441,21 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 184

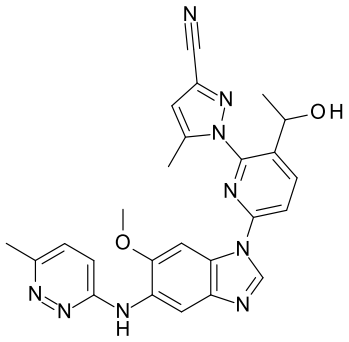
1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo



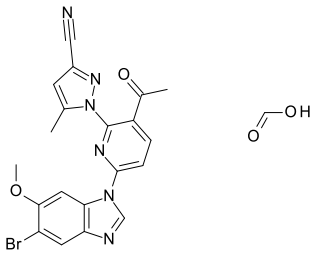
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (30,5 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (3,95 mg, 0,104 mmol, 1,5 equiv.) en THF/^{i}PrOH (1:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidina-3-carbonitrilo (13,5 mg, 42,61 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 441,21 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 185

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

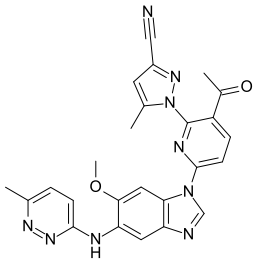


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-(5-bromo-6-metoxi-benzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



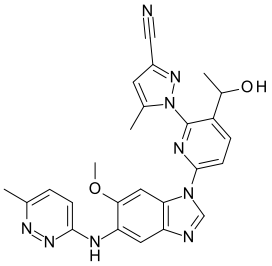
Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 3,84 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) y 5-bromo-6-metoxi-1H-benzimidazol (871,03 mg, 3,84 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de potasio (1,06 g, 7,67 mmol, 2,0 equiv.) para obtener 1-[3-acetil-6-(5-bromo-6-metoxi-benzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (409,5 mg, 0,820 mmol, 20,4 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS: m/z = 452,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromo-6-metoxi-benzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (50 mg, 0,101 mmol, 1,0 equiv. y, (6-metilpiridazin-3-il)amina (21,94 mg, 0,201 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (30,4 mg, 61,8 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 480,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

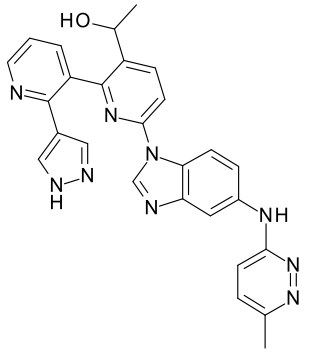
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



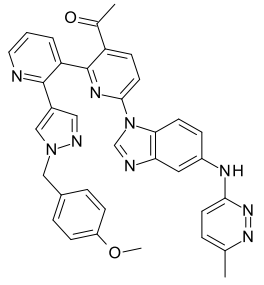
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30,4 mg, 0,062 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (21,6 mg, 71,5 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 480,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 186

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanol



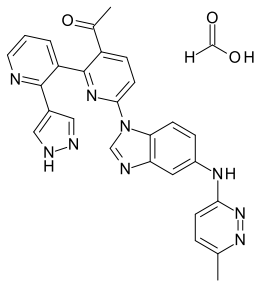
Etapa 1: 1-[2-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-

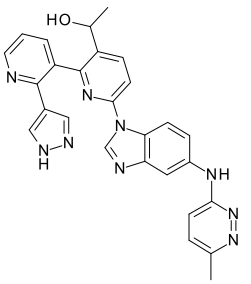
[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (70,0 mg, 0,180 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2), y ácido [2-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-3-piridil]borónico (114,24 mg, 0,370 mmol, 2 equiv.) para obtener 1-[2-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50 mg, 0,080 mmol, 44,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 608,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanona;ácido fórmico



Una mezcla de 1-[2-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]pirazol-4-il]-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (45,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) y 1 ml de TFA se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC (Phenomenex Luna C18 (150 mm x 40 mm x 15 µm). Velocidad de flujo: 60 ml/min. Gradiente: de 10 % a 40 % de CH_3CN en (0,225 % de ácido fórmico en H_2O v/v) (13 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min)) y liofilizado para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanona (30 mg, 0,060 mmol, 83,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 488,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

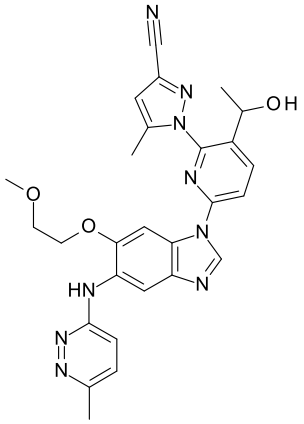
Etapa 3: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanol



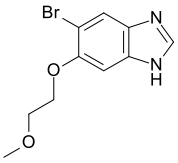
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanona (25,0 mg, 0,050 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (9,75 mg, 0,260 mmol, 5 equiv.) para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanol (10,6 mg, 0,020 mmol, 41,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 490,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 187

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-metoxietoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



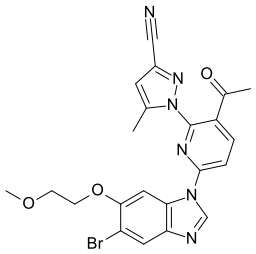
Etapa 1: 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-1H-benzimidazol



Una solución de 4-bromo-5-(2-metoxietoxi)benceno-1,2-diamina (1,6 g, 6,13 mmol, 1,0 equiv.) en ortoformiato de trimetilo (50,0 ml, 457,03 mmol, 74,59 equiv.) se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF y HCl acuoso 1N. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, el pH se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge C18 150 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 14 – 4 % de CH_3CN en H_2O (con NH_4HCO_3 10 mM) en 11 min, luego 100 % de CH_3CN (con NH_4HCO_3 10mM) (2 min), velocidad de flujo 60 ml/min) para obtener 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-1H-benzimidazol

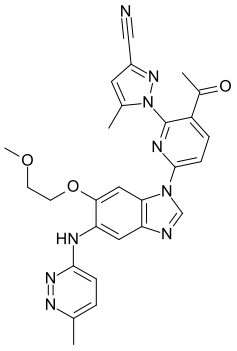
(470 mg, 1,73 mmol, 28,29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 271,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-(2-metoxietoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de manera análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 5-bromo-6-(2-metoxietoxi)-1H-benzimidazol (460,0 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (574,99 mg, 2,21 mmol, 1,3 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-(2-metoxietoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (221,5 mg, 0,450 mmol, 23,72 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 495,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

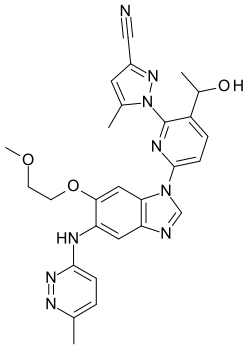
Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[6-(2-metoxietoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-(2-metoxietoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 0,101 mmol, 1 equiv.) y (6-metilpiridazin-3-il)amina (22,03 mg, 0,202 mmol, 2,0 equiv., preparado en ejemplo 64, intermediario 1) para obtener el compuesto del título (35,5 mg, 63,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 524,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-metoxietoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-

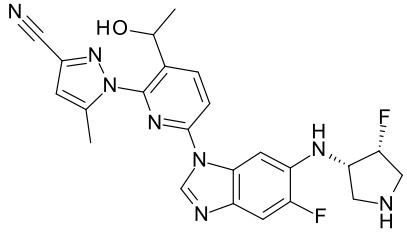
il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



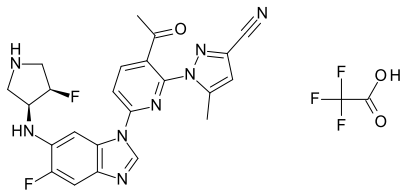
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-(2-metoxietoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (35,5 mg, 0,064 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (23,2 mg, 67,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 526,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 188

1-[6-[5-fluoro-6-[[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il]-5-metilpirazol-3-carbonitrilo



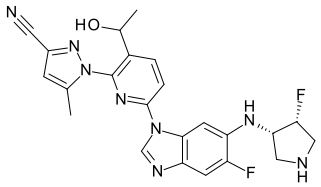
Etapa 1: ácido 1-[3-acetil-6-[5-fluoro-6-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;2,2,2-trifluoroacético



Una solución de ter-butil (3S,4R)-3-[[3-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato (40,0 mg, 0,070 mmol, 1,0

equiv., preparado en el ejemplo 166, etapa 4) y 0,5 ml de TFA en DCM (2,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para obtener 1-[3-acetil-6-[5-fluoro-6-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 463,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

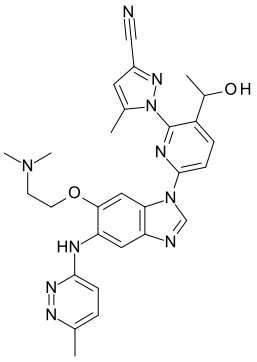
Etapa 2: 1-[6-[5-fluoro-6-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



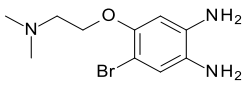
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-fluoro-6-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético (como crudo de la etapa anterior) para obtener 1-[6-[5-fluoro-6-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (19,1 mg, 0,040 mmol, 37,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 465,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,88 - 8,77 (m, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,06 - 4,81 (m, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 1H), 3,24 - 2,96 (m, 4H), 2,84 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,27 (dd, *J* = 6,4, 12,0 Hz, 3H).

Ejemplo 189

1-[6-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

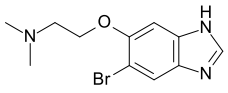


Etapa 1: 2-(4,5-diamino-2-bromo-fenoxi)etil-dimetil-amina



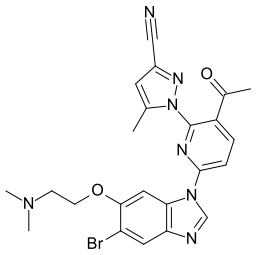
En una atmósfera de argón, 2-(5-amino-2-bromo-4-nitro-fenoxi)etil-dimetil-amina (4,52 g, 13,38 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en etanol (190 ml). Se agregó zinc activado (8,74 g, 133,75 mmol, 10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Una solución que contenía ácido acético (5,62 g, 5,36 ml, 93,63 mmol, 7,0 equiv.) en etanol (49,45 ml) se agregó por goteo mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT mientras se agitaba durante 2 horas más. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se enjuagó con EtOH y los filtrados combinados se evaporaron hasta secarse. El residuo se disolvió en Na_2CO_3 (2N) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y los volátiles se evaporaron. El producto crudo se purificó en $SiNH_2$ (50 g) mediante el uso de un gradiente de 0 – 5 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (3,24 g, 83,9 % de rendimiento) como un líquido púrpura. LC-MS: m/z = 276,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2-[(6-bromo-3H-benzimidazol-5-il)oxi]etil-dimetil-amina



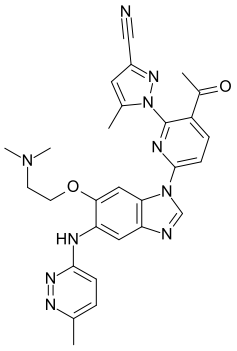
Una solución de 2-(4,5-diamino-2-bromo-fenoxi)etil-dimetil-amina (3,24 g, 11,82 mmol, 1,0 equiv.) en ortoformiato de trimetilo (93,56 g, 96,45 ml, 881,62 mmol, 75 equiv.) se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El producto crudo se disolvió en DCM y se extrajo con HCl acuoso (1N). La capa acuosa se enfrió y se agregó solución de NaOH 4N hasta que la solución fuera básica. El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y los volátiles se eliminaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash ($SiNH_2$, 0-5 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (984 mg, 27,8 % de rendimiento) como una espuma amarilla clara. LC-MS: m/z = 285,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-[2-(dimetilamino)etoxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



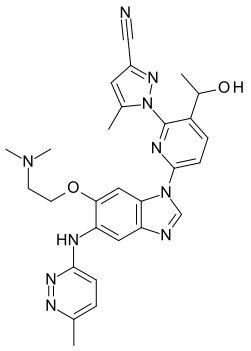
Preparado de forma análoga al ejemplo 65, etapa 1, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (166,05 mg, 0,637 mmol, 1,0 equiv.) y 2-[(6-bromo-3H-benzimidazol-5-il)oxi]etil-dimetil-amina (181,0 mg, 0,637 mmol, 1,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (62,3 mg, 17,3 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS: m/z = 510,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de acuerdo con el ejemplo 65, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-[2-(dimetilamino)etoxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (41,1 mg, 0,081 mmol, 1,0 equiv.), (6-metilpiridazin-3-il)amina (17,65 mg, 0,162 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (20,5 mg, 44,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 537,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

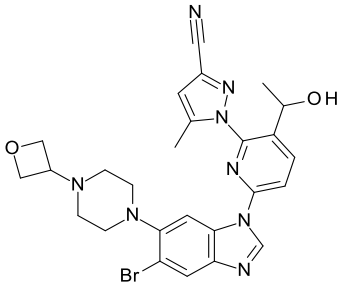
Etapa 5: 1-[6-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de acuerdo con el ejemplo 52, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20,5 mg, 0,038 mmol, 1 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (13,3 mg, 63,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 539,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 190

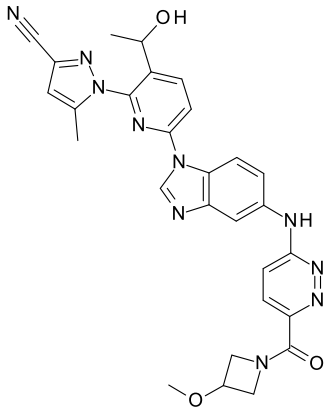
1-[6-[5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxiyetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



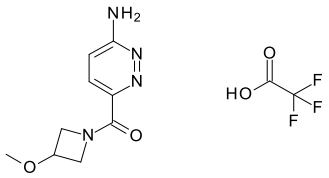
Preparado de acuerdo con el ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,053 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 130, etapa 4) en MeOH/THF (1:1). LC-MS: m/z = 565,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 191

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

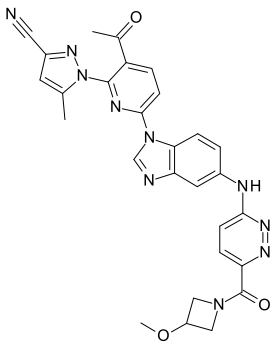


Etapa 1: (6-aminopiridazin-3-il)-(3-metoxiazetidin-1-il)metanona; ácido 2,2,2-trifluoroacético



En atmósfera de argón, ter-butiléster de ácido N-[6-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)piridazin-3-il]carbámico (88 mg, 0,285 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (1 ml). Se agregó TFA (813,6 mg, 550 µl, 7,14 mmol, 25 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1,5 horas. Los volátiles se evaporaron y el compuesto del título crudo como un aceite marrón oscuro se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 209,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

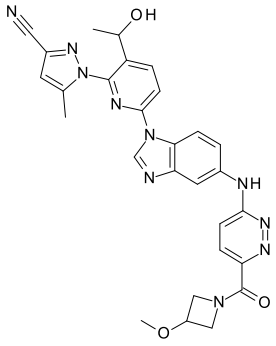
Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (60 mg, 0,142 mmol, 1,0

equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y (6-aminopiridazin-3-il)-(3-metoxiazetidin-1-il)metanona; ácido 2,2,2-trifluoroacético (usado como crudo de la etapa anterior) para obtener el compuesto del título (28 mg, 10,8 % de rendimiento, 30 % de pureza) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 549,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

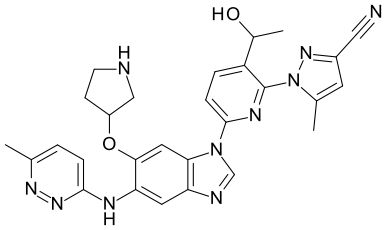
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



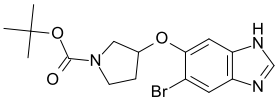
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(3-metoxiazetidina-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (28 mg, 0,051 mmol, 1,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (1,0 mg, 3,6 % de rendimiento) como un polvo liofilizado blanco. LC-MS: m/z = 515,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 192

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-pirrolidin-3-iloxi-benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

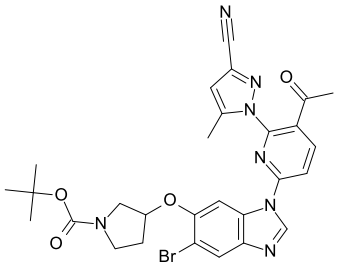


Etapa 1: ter-butil 3-[(6-bromo-3H-benzimidazol-5-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato



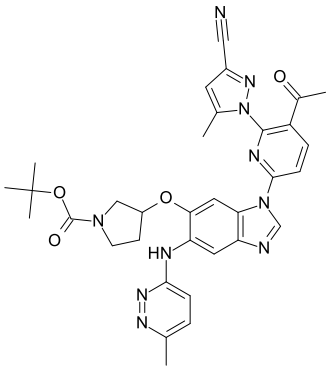
Una mezcla de ter-butil 3-(4,5-diamino-2-bromo-fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato (520,0 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv.) en ortoformiato de trimetilo (30,0 ml, 274,22 mmol, 196,3 equiv.) se calentó hasta 120 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró, se purificó mediante fase reversa (FA) y liofilizada para obtener ter-butil 3-[(6-bromo-3H-benzimidazol-5-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato (447 mg, 1,17 mmol, 78,5 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS: m/z = 326,1 $[M-56+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: ter-butil 3-[3-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-bromo-benzimidazol-5-il]oxipirrolidin-1-carboxilato



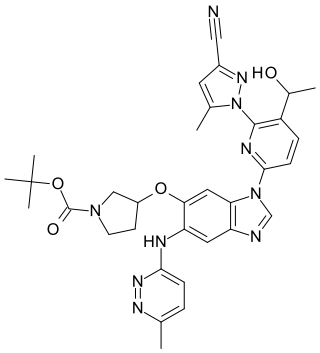
Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de ter-butil 3-[(6-bromo-3H-benzimidazol-5-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato (397,0 mg, 1,04 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (270,74 mg, 1,04 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) para obtener ter-butil 3-[3-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-bromo-benzimidazol-5-il]oxipirrolidin-1-carboxilato (131,5 mg, 0,220 mmol, 20,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 605,9 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,94 (s, 1H), 8,53 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,01 (br s, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,47 (br d, *J* = 16,0 Hz, 9H)

Etapa 3: ter-butiléster de ácido 3-[3-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-5-il]oxipirrolidin-1-carboxílico



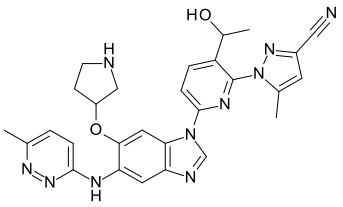
Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de ter-butiléster de ácido 3-[3-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-bromo-benzimidazol-5-il]oxipirrolidin-1-carboxílico (50 mg, 0,082 mmol, 1,0 equiv.) y (6-metilpiridazin-3-il)amina (17,99 mg, 0,165 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (35,4 mg, 67,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 635,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: ter-butiléster de ácido 3-[3-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-5-il]oxipirrolidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de ter-butiléster de ácido 3-[3-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-5-il]oxipirrolidin-1-carboxílico (35,4 mg, 0,056 mmol, 1 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (31,0 mg, 82,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: 637,4 $[M+H]^+$, ESI pos.

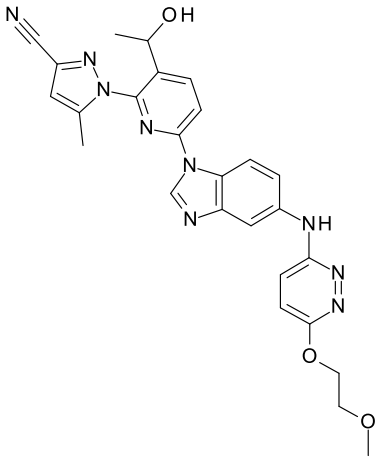
Etapa 5: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-pirrolidin-3-iloxi-benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



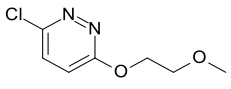
A una solución agitada de ter-butiléster de ácido 3-[3-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-5-il]oxipirrolidin-1-carboxílico (31 mg, 0,049 mmol, 1 equiv.) a RT en DCM (0,231 ml) se agregó TFA (111 mg, 75 µl, 0,974 mmol, 20 equiv.). La agitación continuó a 23 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, 20 ml de solución de $NaHCO_3$ acuoso. (pH = 8) se agregó cuidadosamente. La mezcla se extrajo con DCM, las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiNH2, 2-10 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (17,0 mg, 60,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 537,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 193

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



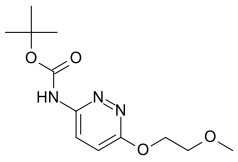
Etapa 1: 3-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridazina



A una solución de 2-metoxietanol (776,0 mg, 10,2 mmol, 0,990 equiv.) en THF (15 ml) se

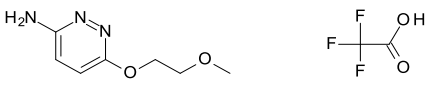
agregó NaH (492,95 mg, 12,32 mmol, 1,2 equiv.) en porciones en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, 3,6-dicloropiridazina (1,53 g, 10,27 mmol, 1,0 equiv.) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora más. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado a 0 °C y después se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó además con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 25 % de EtOAc en PE) para obtener 3-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridazina (1,6 g, 8,48 mmol, 82,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 1H), 4,73 - 4,57 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).

Etapa 2: ter-butil N-[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]carbamato



A una mezcla turbia marrón de 3-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridazina (1,0 g, 5,3 mmol, 1,0 equiv.), $Pd_2(dba)_3$ (485,51 mg, 0,530 mmol, 0,10 equiv.) en 1,4-dioxano (15 ml) se agregaron ter-butil carbamato (1,24 g, 10,6 mmol, 2,0 equiv.), Cs_2CO_3 (3,45 g, 10,6 mmol, 2,0 equiv.) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (613,57 mg, 1,06 mmol, 0,20 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 33 % de EtOAc en PE) para obtener ter-butil N-[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]carbamato (800 mg, 2,97 mmol, 56,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. La reacción tuvo éxito. LC-MS: m/z = 231,7 $[M+H]^+$, ESI pos.

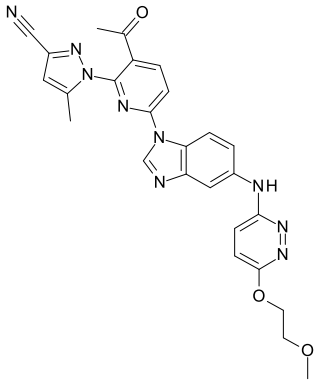
Etapa 3: 6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético



Una solución de ter-butil N-[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]carbamato (700,0 mg, 2,6 mmol, 1,0 equiv.) en ácido trifluoroacético (10,0 ml, 129,8 mmol, 50 equiv.) se agitó a 0

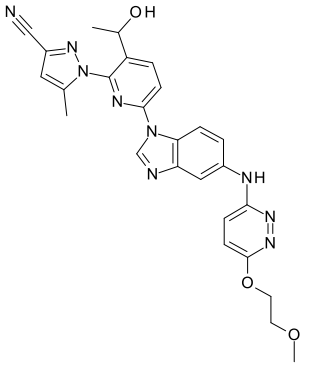
°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con PE/EtOAc (10:1) y se filtró. La torta de filtro se secó para obtener 6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (650,9 mg, 2,3 mmol, 88,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 168,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1), [6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amina;ácido 2,2,2-trifluoroacético (40,34 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (19,3 g, 50,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 510,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 5: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

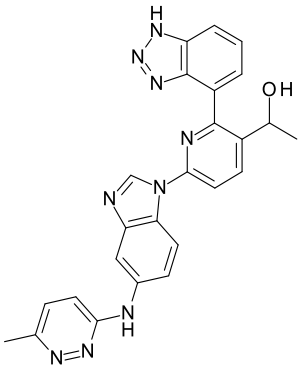


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-

[[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (19,3 mg, 0,036 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (148 mg, 78,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 512,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 194

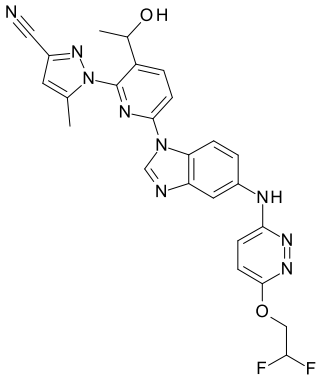
1-[2-(1H-benzotriazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



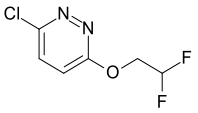
Preparado de forma análoga al ejemplo 163, etapa 3, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (30,0 mg, 0,080 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 163, etapa 2) y ácido 1H-benzotriazol-4-ilborónico (25,67 mg, 0,160 mmol, 2 equiv.) para obtener 1-[2-(1H-benzotriazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (1,3 mg, 3,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 464,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 195

1-[6-[5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

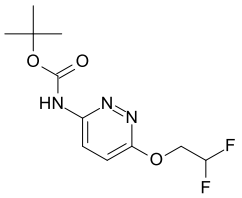


Etapa 1: 3-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridazina



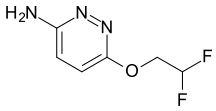
Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 1, mediante el uso de 2,2-difluoroetanol (600,0 mg, 7,31 mmol, 1,0 equiv.), hidruro de sodio (444,0 mg, 11,1 mmol, 1,5 equiv.), y 3,6-dicloropiridazina (1090,18 mg, 7,32 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 3-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridazina (1000 mg, 5,14 mmol, 70,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 195,1[M+H]$^+$, ESI pos.

Etapa 2: ter-butil N-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]carbamato



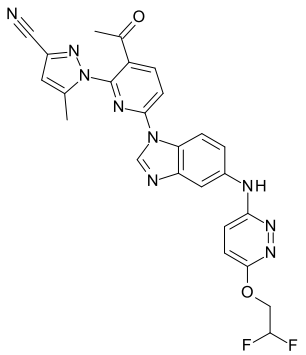
Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 2, mediante el uso de 3-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)piridazina (900,0 mg, 4,63 mmol, 1,0 equiv.) y ter-butil carbamato (812,83 mg, 6,94 mmol, 1,5 equiv.) para obtener ter-butil N-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]carbamato (390 mg, 1,42 mmol, 30,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 220,1 [M-^{t}Bu+H]$^+$, ESI pos.

Etapa 3: 6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-amina



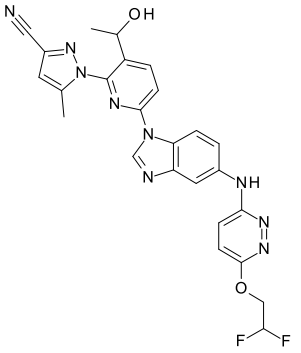
Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 3, mediante el uso de ter-butil N-[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]carbamato (370,0 mg, 1,34 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-amina (170,5 mg, 0,970 mmol, 72,42 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 176,1 [M+H]$^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y [6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amina (24,95 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (38,5 mg, 83,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 516,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

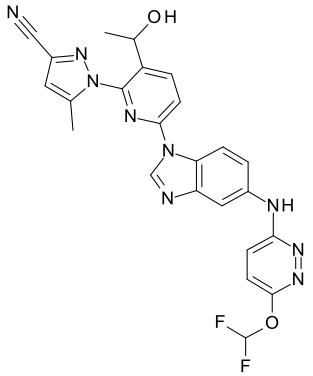
Etapa 5: 1-[6-[5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



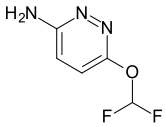
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (38,5 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (22,1 mg, 67,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 518,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 197

1-[6-[5-[[6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

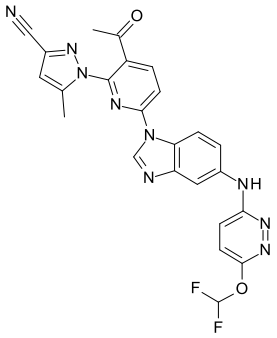


Etapa 1: 6-(difluorometoxi)piridazin-3-amina



A una solución de 6-aminopiridazin-3(2H)-ona (1,24 g, 11,16 mmol, 1,0 equiv.) en CH_3CN (20 ml) se agregó ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (2,39 g, 13,39 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 48 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, gradiente 1 – 15 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 20 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 140 ml/min, 1 inyección) para obtener 6-(difluorometoxi)piridazin-3-amina (169,6 mg, 1,05 mmol, 9,2 % de rendimiento) como una goma marrón. LC-MS: m/z = 162,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

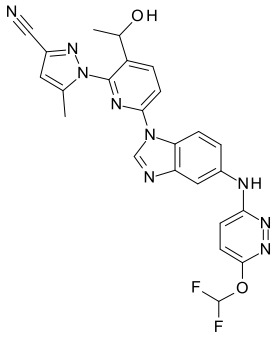
Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-

bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv. preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y [6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amina (22,95 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (24,1 mg, 64,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 502,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

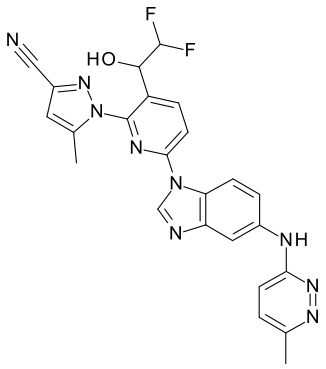
Etapa 3: 1-[6-[5-[[6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



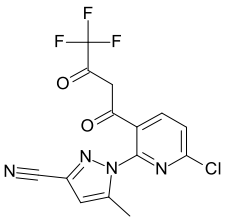
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (24,1 mg, 0,046 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (19,3 mg, 79,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 504,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 198

1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

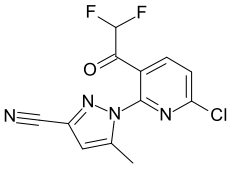


Etapa 1: 1-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



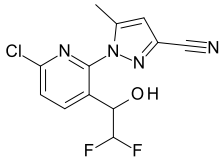
A una solución de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (3,53 g, 11,51 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) en THF (35 ml) se agregó LiHMDS (23,0 ml, 23,02 mmol, 2,0 equiv.) por goteo a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó at -70 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó trifluoroacetato de etilo (1,64 g, 11,51 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) por goteo a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó a NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10 – 25 % de EtOAc en PE) para obtener 1-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (1,4 g, 3,92 mmol, 34,1 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: m/z = 357,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[6-cloro-3-(2,2-difluoroacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



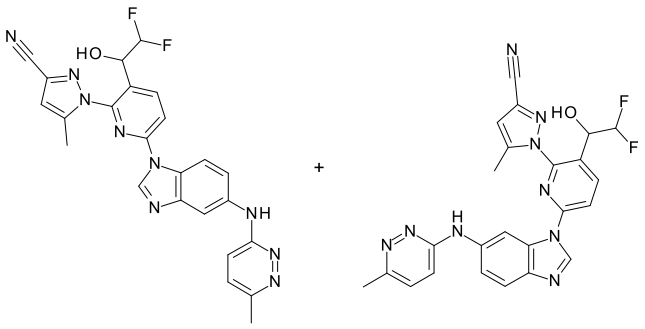
A una solución de 1-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoill)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (3,2 g, 8,07 mmol, 1,0 equiv.) en CH_3CN (60 ml) se agregó 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (715 g, 20,19 mmol, 2,5 equiv.) en porciones a 15 °C. Luego, la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta RT y se agregaron TEA (5,6 ml, 40,37 mmol, 5,0 equiv.) y agua (0,29 ml, 16,15 mmol, 2,0 equiv.) a RT y se agitaron durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 1-[6-cloro-3-(2,2-difluoroacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo crudo como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 296,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[6-cloro-3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



A una solución de 1-[6-cloro-3-(2,2-difluoroacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (usado como crudo de la etapa anterior) en THF (30 ml) se agregó $NaBH_4$ (918,21 mg, 24,27 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C en porciones. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) (de 0 – 20 % de EtOAc en PE) para obtener 1-[6-chloro-3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (1,7 g, 5,69 mmol, 70,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 299,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

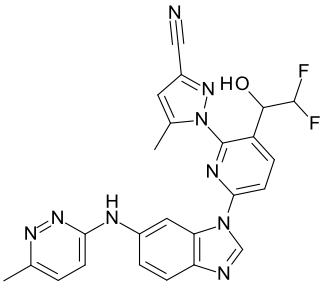


Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (177,45 mg, 0,670 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) y 1-[6-cloro-3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (200,0 mg, 0,670 mmol, 1,0 equiv.). El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm x 10 um), agua (0,225 % de FA) – CH_3CN, 12 – 42 % de B, tiempo de gradiente 20 min, 100 % de B, tiempo de espera 2 min, velocidad de flujo 25 ml/min) seguido de NPLC preparativa (Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 um), hexano – EtOH (0,1 % de hidróxido de amonio), 10 – 50 % de B, tiempo de gradiente 15 min, 100 % de B, tiempo de espera 5 min, velocidad de flujo 100 ml/min, 1 inyección) para separar los regioisómeros. Se obtuvo 1-

[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (3,7 mg, 0,010 mmol, 1,13 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la purificación adicional mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm x 10 um), agua (NH_4HCO_3 10 mM) – CH_3CN, 28 – 58 % de B, velocidad de flujo 25 ml/min, 1 inyección). LC-MS: m/z = 488,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,25 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,50 - 8,42 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,84 - 6,58 (m, 1H), 6,32 - 5,95 (m, 1H), 4,86 (dt, *J* = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 199

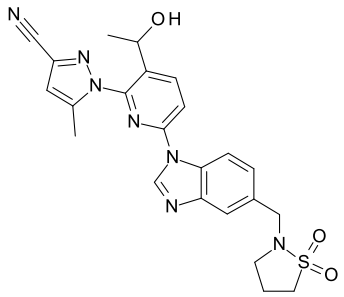
1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



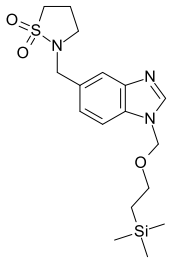
Se obtuvo 1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (6,1 mg, 0,010 mmol, 1,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo después de la separación de los regioisómeros mediante NPLC preparativa (Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 um), hexano – EtOH (0,1 % de hidróxido de amonio), 10 – 50 % de B, tiempo de gradiente 15 min, 100 % de B, tiempo de espera 5 min, velocidad de flujo 100 ml/min, 1 inyección) en el ejemplo 198, etapa 4. LC-MS: m/z = 488,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,83 (br s, 2H), 8,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,7, 8,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,13 (br d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,16 - 5,80 (m, 1H), 5,08 - 5,00 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 201

1-[6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

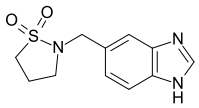


Etapa 1: 2-[[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano



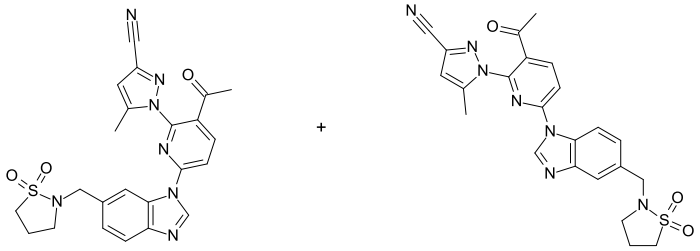
A una solución de 2-[[5-(clorometil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (500,0 mg, 1,68 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 212, etapa 3) en DMSO (10 ml) se agregó 1,3-propansultam (245,0 mg, 2,02 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (698,29 mg, 5,05 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para obtener 2-[[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (600 mg, 1,57 mmol, 93,4 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS: m/z = 382,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1,1-dióxido de 2-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-1,2-tiazolidina



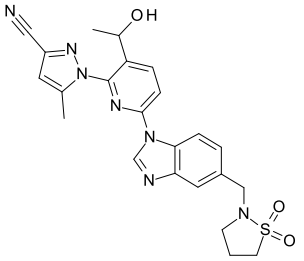
Una solución de 2-[[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (500,0 mg, 1,31 mmol, 1,0 equiv.) en TFA (5,0 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (10 % de MeOH en DCM) para obtener 1,1-dióxido de 2-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-1,2-tiazolidina (250 mg, 0,990 mmol, 75,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 252,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[6-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (248,96 mg, 0,960 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) y 1,1-dióxido de 2-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)-1,2-tiazolidina (240,0 mg, 0,960 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,320 mmol, 33,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo y 1-[3-acetil-6-[6-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (150 mg, 0,320 mmol, 33,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo después de la separación mediante TLC preparativa (10 % de MeOH en DCM). Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 476,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,15 (s, 1H), 8,57 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,22 (m, 2H), 7,79 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 3,09 (br t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 5H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 476,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,15 (s, 1H), 8,56 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,26 (br t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,11 (br t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,21 (s, 5H).

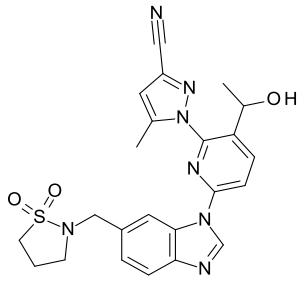
Etapa 4: 1-[6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (150,0 mg, 0,320 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener 1-[6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (41,3 mg, 0,090 mmol, 26,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 478,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,07 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,4, 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 - 2,17 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 202

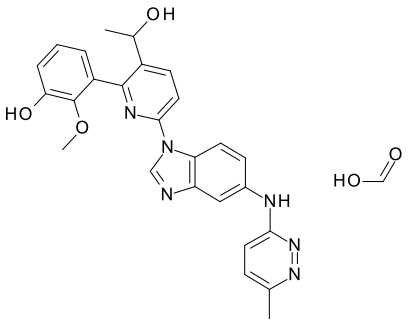
1-[6-[6-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



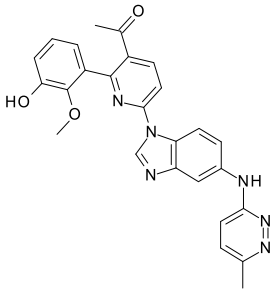
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (150,0 mg, 0,320 mmol, 1,0 equiv., obtenido en el ejemplo 201, etapa 3) MeOH/THF (1:1) para obtener 1-[6-[6-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (43,2 mg, 0,090 mmol, 28,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 478,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,05 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,4, 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 203

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metoxi-fenol; ácido fórmico

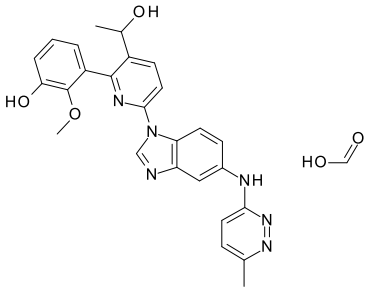


Etapa 1: 1-[2-(3-hidroxi-2-metoxi-fenil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (80,0 mg, 0,210 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2), y 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (316,9 mg, 1,27 mmol, 6 equiv.), para obtener 1-[2-(3-hidroxi-2-metoxi-fenil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (20 mg, 0,040 mmol, 20,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 467,3, $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metoxi-fenol; ácido fórmico

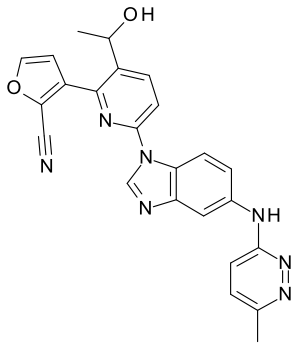


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(3-hidroxi-2-

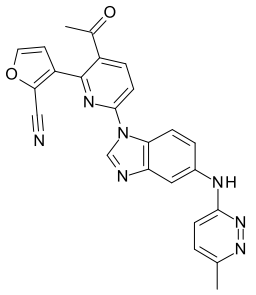
metoxi-fenil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (20,0 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metoxi-fenol; ácido fórmico (3 mg, 0,010 mmol, 12,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 469,2, $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 204

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo

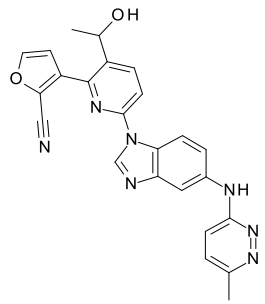


Etapa 1: 3-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y ácido (2-ciano-3-furil)borónico (35,6 mg, 0,260 mmol, 2,0 equiv.) para obtener 3-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo (12 mg, 0,030 mmol, 20,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 436,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

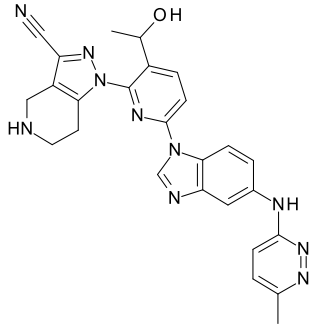
Etapa 2: 3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo



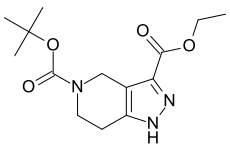
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 3-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo (10,0 mg, 0,020 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (4,37 mg, 0,110 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo (3,3 mg, 0,010 mmol, 32,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 438,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,95 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 8,06 - 7,95 (m, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 5,24 - 5,11 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 205

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo



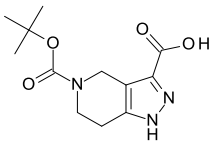
Etapa 1: 5-ter-butil 3-etil 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato



Se agregó di-ter-butil-dicarbonato (1,04 g, 4,76 mmol, 1,0 equiv.) a una suspensión helada de etil 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxilato (930 mg, 4,76

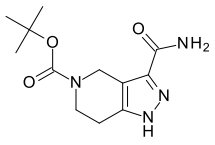
mmol, 1,0 equiv.) en Et_2O (45 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 30-55 % de EtOAc en heptano) para obtener el compuesto del título (1,08 g, 76,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 396,0 $[M+H]^+$, 240,2 $[M-Boc+H]^+$.

Etapa 2: ácido 5-ter-butoxicarbonil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico



A una solución casi transparente, agitada de 5-ter-butil 3-etil 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5(4H)-dicarboxilato (1,25 g, 4,23 mmol, 1,0 equiv.) a RT en una mezcla de metanol (6,5 ml) y a tetrahidrofurano (6,5 ml) en una atmósfera de argón se agregó NaOH 1 M (12,7 ml, 12,7 mmol, 3,0 equiv.). La agitación continuó durante la noche. La mezcla se trató con HCl 1N (12,2 ml) y se diluyó con H_2O (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1h 30 más, lo que produjo una suspensión. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó exhaustivamente con H_2O y se secó a presión reducida para obtener ácido 5-ter-butoxicarbonil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (997 mg, 86,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 266,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

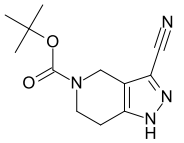
Etapa 3: ter-butiléster de ácido 3-carbamoil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico



A una solución agitada de ácido 5-ter-butoxicarbonil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (955 mg, 3,22 mmol, 1,0 equiv.) a RT en DMF (15 ml) en una atmósfera de argón se agregó CDI (677,86 mg, 4,18 mmol, 1,3 equiv.). Después de agitar durante 3 horas a RT, se agregó NH_4OH (2,25 g, 2,5 ml, 64,31 mmol, 20 equiv.) y se continuó la agitación durante 6 horas. Se agregó H_2O, lo que produjo una suspensión blancuzca que se agitó a RT durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración,

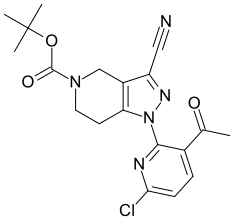
se lavó exhaustivamente con H_2O y se secó para obtener ter-butiléster de ácido 3-carbamoil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (775 mg, 88,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 265,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa 4: ter-butiléster de ácido 3-ciano-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico



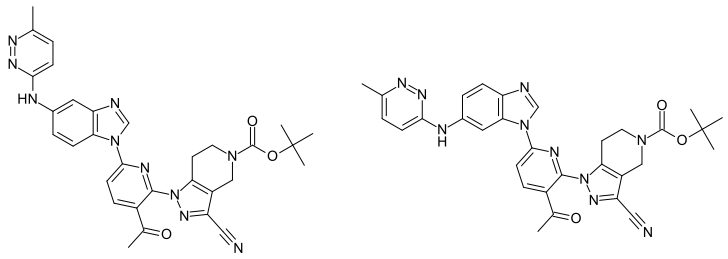
Una suspensión de ter-butiléster de ácido 3-carbamoil-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (770 mg, 2,75 mmol, 1,0 equiv.) y Et_3N (833,9 mg, 1,15 ml, 8,24 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (20 ml) en una atmósfera de argón se enfrió hasta 0 °C y se agregó TFAA (1,73 g, 1,16 ml, 8,24 mmol, 3 equiv.) lentamente. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-15 % de MeOH en DCM). La pasta marrón clara resultante se suspendió en Et_2O y se agitó a RT durante la noche. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con Et_2O y se secó para obtener el compuesto del título (490 mg, 68,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 247,2 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa 5: ter-butiléster de ácido 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico



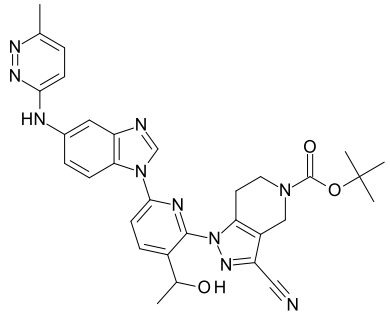
Preparado de forma análoga al ejemplo 62, etapa 1, mediante el uso de ter-butiléster de ácido 3-ciano-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (480 mg, 1,84 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (318,78 mg, 1,84 mmol, 1,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (550 mg, 70,8 % de rendimiento) como una espuma blanca. LC-MS: m/z = 402,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 6: ter-butiléster de ácido 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico y ter-butiléster de ácido 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico



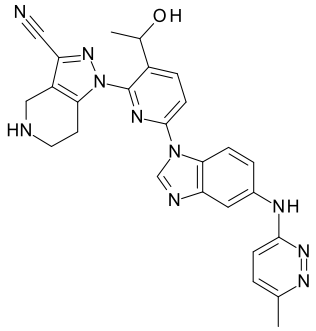
A una solución agitada de ter-butiléster de ácido 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-3-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (700 mg, 1,74 mmol, 1,0 equiv.) a RT en DMSO (7 ml) en una atmósfera de argón se agregaron 1H-benzimidazol-5-il-(6-metilpiridazin-3-il)amina (435,97 mg, 1,74 mmol, 1 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) y DABCO (397,79 mg, 393,85 µl, 2,61 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se calentó hasta 85 °C y se continuó la agitación a esa temperatura durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron en MgSO4 y los volátiles se eliminaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0-15 % de MeOH) dos veces para separar ambos regioisómeros para obtener ter-butiléster de ácido 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (213 mg, 20,3 % de rendimiento) como un sólido marrón claro y ter-butiléster de ácido 1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (250 mg, 23,8 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 591,3 $[M+H]^+$, ESI pos. 1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,19 - 8,23 (m, 1 H), 8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,51 (br s, 1 H), 7,34 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,68 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,10 (br t, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,37 - 1,55 (m, 9 H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 591,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,32 (s, 1 H), 9,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,02 - 3,20 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,20 - 1,42 (m, 9 H).

Etapa 7: ter-butiléster de ácido 3-ciano-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de ter-butiléster de ácido 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-ciano-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,088 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (44 mg, 80,2 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 593,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 8: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo

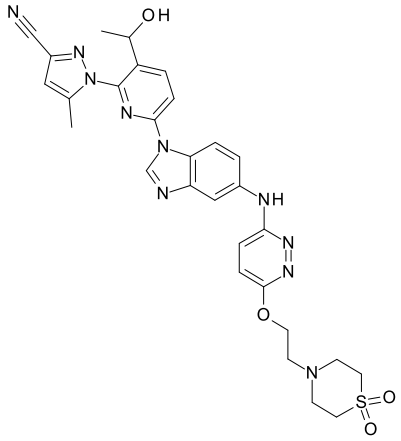


A una solución marrón clara agitada de ter-butiléster de ácido 3-ciano-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (41 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.) a RT en 1,4-dioxano (1,7 ml) en una atmósfera de argón se agregó HCl 4 M en dioxano (394,3 mg, 329 µl, 1,31 mmol, 20 equiv.) y se continuó la agitación a r.t. durante 1 h 45. La mezcla se concentró hasta secarse y se purificó mediante (Phenomenex Gemini NX C18 (100 mm x 30 mm x 5 µm)). Velocidad de flujo: 30 ml/min. Gradiente: de 15 % a 45 % de CH_3CN en (0,1 % de TEA en H2O) (8 min), luego 100 % de CH_3CN (2 min). para obtener el compuesto del título (22 mg, 66,6 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 493,3 $[M+H]^+$, ESI

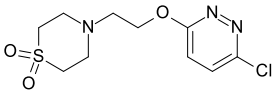
pos.

Ejemplo 206

1-[6-[5-[[6-[2-(1,1-diceto-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

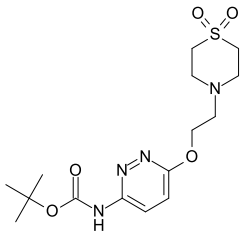


Etapa 1: 1,1-dióxido de 4-[2-(6-cloropiridazin-3-il)oxietil]-1,4-tiazinano



Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 1, mediante el uso de 1,1-dióxido de 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina (1,2 g, 6,7 mmol, 1,0 equiv.) y 3,6-dicloropiridazina (1,0 g, 6,7 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1,1-dióxido de 4-[2-(6-cloropiridazin-3-il)oxietil]-1,4-tiazinano (400 mg, 1,37 mmol, 20,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 292,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

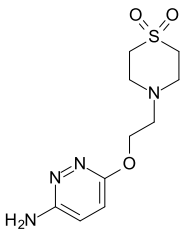
Etapa 2: ter-butil N-[6-[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]carbamato



Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 2, mediante el uso de 1,1-dióxido de 4-[2-(6-cloropiridazin-3-il)oxietil]-1,4-tiazinano (330,0 mg, 1,13 mmol, 1,0 equiv.) y ter-butil

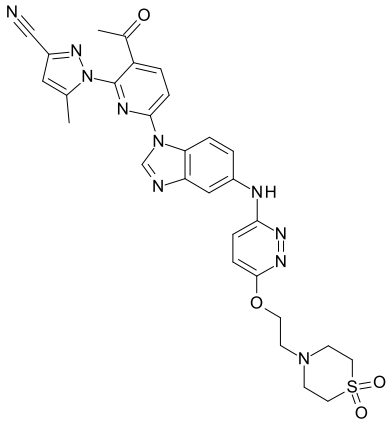
carbamato (265,02 mg, 2,26 mmol, 2 equiv.), Cs_2CO_3 (737,07 mg, 2,26 mmol, 2 equiv.) para obtener ter-butil N-[6-[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]carbamato (300 mg, 0,810 mmol, 71,2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 373,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 6-[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-amina



Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 3, mediante el uso de ter-butil N-[6-[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]carbamato (300,0 mg, 0,810 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (6 ml) con adición de ácido trifluoroacético (3,0 ml, 38,94 mmol, 48,34 equiv.) para obtener 6-[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-amina (161 mg, 0,590 mmol, 73,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 273,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

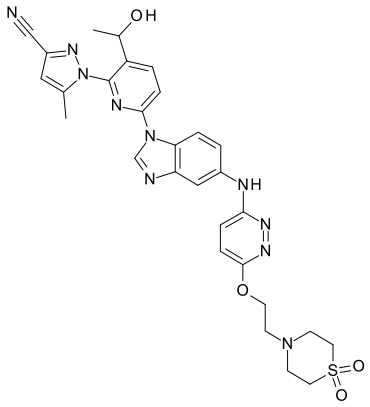
Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[2-(1,1-diceto-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y [6-[2-(1,1-diceto-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amina (38,79 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto

del título (21,2 mg, 46,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 613,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

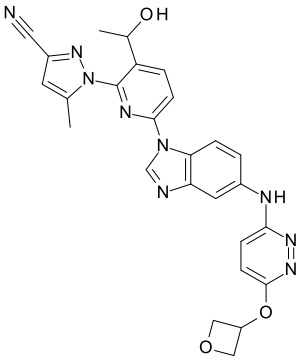
Etapa 5: 1-[6-[5-[[6-[2-(1,1-diceto-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



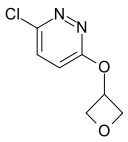
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[2-(1,1-diceto-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (21,2 mg, 0,033 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (11,1 mg, 53,3 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 615,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 207

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

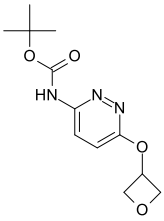


Etapa 1: 3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)piridazina



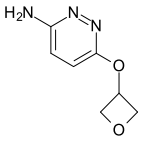
Preparado de forma análoga al ejemplo 93, etapa 1, mediante el uso de oxetan-3-ol (493,8 mg, 6,7 mmol, 1,0 equiv.) y 3,6-dicloropiridazina (1,0 g, 6,7 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)piridazina (1,0 g, 5,36 mmol, 79,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 187,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: ter-butil N-[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]carbamato



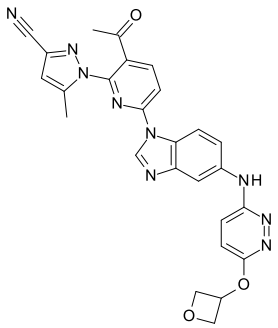
Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 2, mediante el uso de 3-cloro-6-(oxetan-3-iloxi)piridazina (1,0 g, 5,36 mmol, 1,0 equiv.) y ter-butil carbamato (1,26 g, 10,72 mmol, 2,0 equiv.). LC-MS: m/z = 268,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-amina



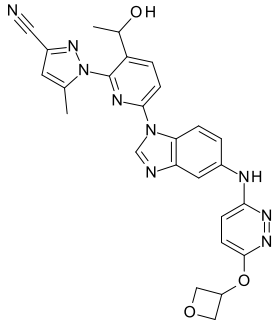
Preparado de forma análoga al ejemplo 193, etapa 3, mediante el uso de ter-butil N-[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]carbamato (400,0 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-amina (102 mg, 0,610 mmol, 36,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 168,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y [6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amina (23,81 mg, 0,142 mmol, 2 equiv.) para obtener el compuesto del título (23,7 mg, 62,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 508,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

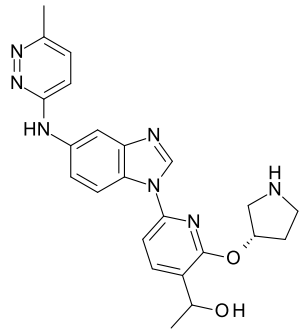
Etapa 5: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



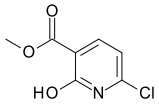
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (23,7 mg, 0,047 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (14,3 mg, 57,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 510,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 208

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-3-piridil]etanol

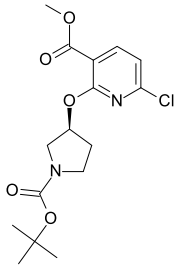


Etapa 1: metiléster de ácido 6-cloro-2-hidroxi-nicotínico



En una atmósfera de argón, se disolvió ácido 6-cloro-2-hidroxi-nicotínico (1,0 g, 5,76 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (15 ml) y se enfrió hasta 0 °C antes de agregar $SOCl_2$ (2,06 g, 1,25 ml, 17,29 mmol, 3,0 equiv.). Después de 5 min a 0 °C, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1,5 h a RT. Se agregó MeOH (184,6 mg, 233 µl, 5,76 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 - 100 % de EtOAc en heptano) para obtener metiléster de ácido 6-cloro-2-hidroxi-nicotínico (710 mg, 65 %) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 188,02 $[M+H]^+$, ESI pos.

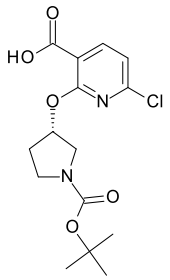
Etapa 2: metiléster de ácido 2-[(3S)-1-ter-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxi-6-cloro-nicotínico



En una atmósfera de argón, se agregaron metiléster de ácido 6-cloro-2-hidroxi-nicotínico (150 mg, 0,800 mmol, 1 equiv.), ter-butiléster de ácido (3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico (179,7 mg, 0,960 mmol, 1,2 equiv.) y PPh_3 (251,7 mg, 0,960 mmol, 1,2 equiv.). Los compuestos se disolvieron en THF (3 ml). Se agregó DIAD (198 mg, 190 µl, 0,960 mmol, 1,2 equiv.). Después de 1 h de agitación a RT, se agregaron otra porción de ter-butiléster de ácido (3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico (179,7 mg, 0,960 mmol, 1,2

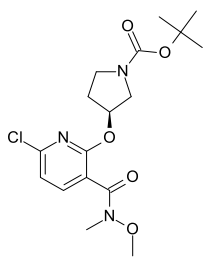
equiv.), PPh_3 (251,7 mg, 0,960 mmol, 1,2 equiv.) y DIAD (198 mg, 190 µl, 0,960 mmol, 1,2 equiv.), y la mezcla se agitó durante una hora más. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 - 100 % de EtOAc en heptano) para obtener el compuesto del título metiléster de ácido 2-[(3*S*)-1-ter-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxi-6-cloro-nicotínico (247,6 mg, 86,3 %) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 301,04 $[M-^tBu+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: ácido 2-[(3S)-1-ter-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxi-6-cloro-nicotínico



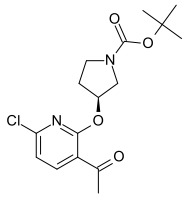
A una suspensión agitada de metiléster de ácido 6-cloro-2-[(3*S*)-1-ter-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxi-nicotínico (240 mg, 0,673 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de MeOH (3,2 ml), THF (3,2 ml) y agua (5,2 ml) en una atmósfera de argón y a RT se agregó NaOH 1 M (1,35 ml, 1,35 mmol, 2 eq.). Se continuó la agitación a RT durante la noche. La mezcla se calentó hasta 65 °C y se continuó la agitación durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C antes de agregar HCl 1N (1,35 ml). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ y los volátiles se evaporaron para obtener ácido 2-[(3*S*)-1-ter-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxi-6-cloro-nicotínico como un sólido blancuzco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 341,21 $[M-H]^-$, ESI neg.

Etapa 4: ter-butiléster de ácido (3S)-3-[[6-cloro-3-[metoxi(metil)carbamoil]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico



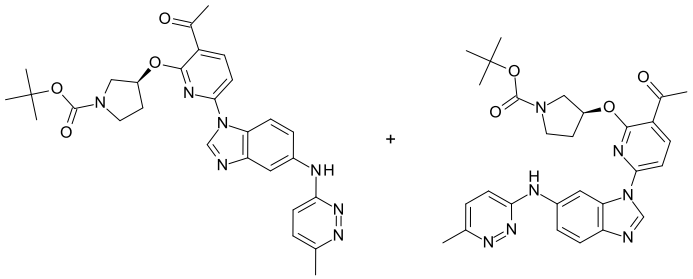
A una solución agitada de ácido 6-cloro-2-[(3*S*)-1-ter-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxi-nicotínico (usado como crudo de la etapa anterior) a RT en DMF (2 ml) en una atmósfera de argón se agregaron HATU (221,0 mg, 0,581 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (187,8 mg, 248,7 µl, 1,45 mmol, 3,0 equiv.). Después de agitar durante 5 minutos, se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (56,7 mg, 0,581 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a RT durante 90 minutos más. La mezcla se diluyó con H_2O, tras lo cual se formó un precipitado y la suspensión amarilla se agitó durante 1 hora. Luego, el sólido se recolectó mediante filtración, se lavó bien con H_2O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (153 mg, 81,9 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 286,12 $[M\text{-}Boc+H]^+$, ESI pos.

Etapa 5: ter-butiléster de ácido (3S)-3-[(3-acetil-6-cloro-2-piridil)oxi]pirrolidin-1-carboxílico



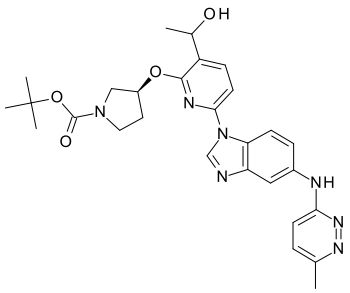
A una suspensión agitada de ter-butiléster de ácido (3*S*)-3-[[6-cloro-3-[metoxi(metil)carbamoil]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico (130 mg, 0,337 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C en THF (3,25 ml) en una atmósfera de argón se agregó MeMgBr (3,2 M en 2-MeTHF, 126 µl, 0,40 mmol, 1,2 equiv.). El baño de enfriamiento se retiró y se continuó la agitación a RT durante 15 minutos. Se agregó otra porción de MeMgBr (3,2 M en 2-MeTHF, 126 µl, 0,40 mmol, 1,2 equiv.) y se continuó la agitación a RT durante la noche. La mezcla se trató cuidadosamente con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener ter-butiléster de ácido (3*S*)-3-[(3-acetil-6-cloro-2-piridil)oxi]pirrolidin-1-carboxílico crudo como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 285,10 $[M\text{-}tBu+H]^+$, ESI pos.

Etapa 6: ter-butiléster de ácido (3S)-3-[[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico y ter-butiléster de ácido (3S)-3-[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de ter-butiléster de ácido (3*S*)-3-[(3-acetil-6-cloro-2-piridil)oxi]pirrolidin-1-carboxílico (usado como crudo de la etapa anterior), 1H-benzimidazol-5-il-(6-metilpiridazin-3-il)amina (87,24 mg, 0,387 mmol, 1,0 equiv., ejemplo 64, intermediario 1) y K_2CO_3 (160,6 mg, 1,16 mmol, 3,0 equiv.) para obtener ter-butiléster de ácido (3S)-3-[[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico como un sólido blancuzco (70 mg, 34,1 % de rendimiento) y ter-butiléster de ácido (3S)-3-[[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico como un sólido blancuzco (42 mg, 20,3 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 423,2 $[M+H]^+$, ESI pos. Regioisómero 1: 1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,35 (br d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 8,30 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,23 (br dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 2 H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 5,79 - 5,94 (m, 1 H), 3,62 - 3,78 (m, 2 H), 3,53 (br s, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,31 (br d, *J* = 1,1 Hz, 2 H), 1,40 (br d, *J* = 18,4 Hz, 9 H). Regioisómero 2: 1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,54 (br s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,23 - 8,45 (m, 1 H), 7,62 - 7,79 (m, 2 H), 7,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,20 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,03 - 6,35 (m, 1 H), 3,65 - 3,97 (m, 1 H), 3,51 - 3,67 (m, 1 H), 2,58 (s, 3H), 2,15 - 2,38 (m, 2 H), 1,36 (br d, *J* = 17,3 Hz, 9 H).

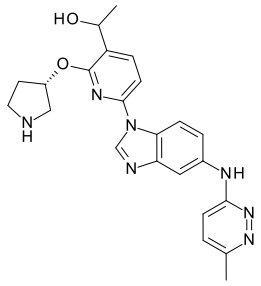
Etapa 7: ter-butiléster de ácido (3S)-3-[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de ter-butiléster de

ácido (3*S*)-3-[[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico (42,7 mg, 0,081 mmol, 1,0 equiv.) en THF/iPrOH (1:1) para obtener ter-butiléster de ácido (3S)-3-[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico (29,9 mg, 69,8 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 532,22 $[M+H]^+$, ESI pos.

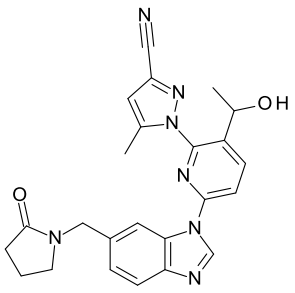
Etapa 8: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-3-piridil]etanol



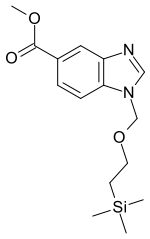
Ter-butiléster de ácido (3*S*)-3-[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oxi]pirrolidin-1-carboxílico (29,9 mg, 0,056 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DCM (0,6 ml). A 0 °C, se agregó TFA (128,3 mg, 86,7 µl, 1,12 mmol, 20,0 equiv.). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (gel de sílice C18, 10 - 100 % de CH_3CN en H_2O) para obtener el compuesto del título 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]oxi-3-piridil]etanol (9,7 mg, 40,0 %) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 432,27 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 212

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

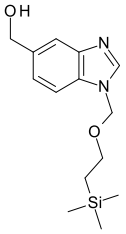


Etapa 1: metil 1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-carboxilato



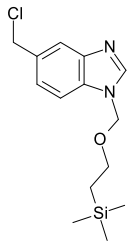
A una solución de metil 1H-benzimidazol-5-carboxilato (3,0 g, 17,03 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) se agregó hidruro de sodio (1,02 g, 25,54 mmol, 1,5 equiv.) lentamente a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (3,92 ml, 22,14 mmol, 1,3 equiv.) lentamente a 0 °C, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10-50 % de EtOAc en PE) para obtener metil 1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-carboxilato (3,8 g, 12,4 mmol, 72,8 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. LC-MS: m/z = 307,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: [1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metanol



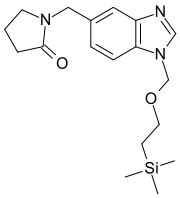
A una solución de metil 1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-carboxilato (6,5 g, 21,2 mmol, 1,0 equiv.) en THF (65 ml) se agregó $LiAlH_4$ (1,28 g, 32,1 mmol, 1,5 equiv.) en porciones a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1,5 h. Una vez completada la reacción, se agregó agua (0,53 ml) por goteo a -15 °C en agitación, seguido de NaOH (15 %, 0,53 ml). La mezcla se filtró y el licor madre se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 70 % de EtOAc en PE) para obtener [1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metanol (5,0 g, 18,0 mmol, 84,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 279,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 2-[[5-(clorometil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano



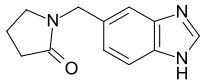
A la solución de [1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metanol (2,5 g, 9,0 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (4,68 ml, 27,0 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (40 ml) se agregó MsCl (1,39 ml, 18,0 mmol, 2,0 equiv.) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso en agitación y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 40 % de EtOAc en PE) para obtener 2-[[5-(clorometil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (1,7 g, 5,73 mmol, 63,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 297,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona



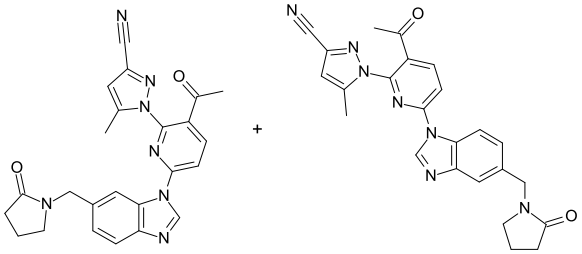
A una solución de 2-pirrolidona (0,23 ml, 3,03 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (20 ml) se agregó hidruro de sodio (162,0 mg, 4,05 mmol, 2,0 equiv.) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se agregó 2-[[5-(clorometil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (600,0 mg, 2,02 mmol, 1,0 equiv.) por goteo como una solución en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de NH_4Cl acuoso en agitación y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en EtOAc) y se concentró a presión reducida para obtener 1-[[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona (450 mg, 1,3 mmol, 64,44 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 346,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 5: 1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)pirrolidin-2-ona



Se agregó TFA (3 ml) a 1-[[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metil]pirrolidin-2-ona (430,0 mg, 1,24 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C, el baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó adicionalmente a RT durante 2 horas. La mezcla se concentró para obtener 1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)pirrolidin-2-ona cruda como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 216,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

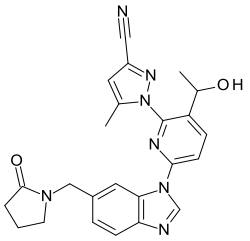
Etapa 6: 1-[3-acetil-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (270,0 mg, 1,04 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1), 1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)pirrolidin-2-ona (usada como crudo de la etapa anterior) y K_2CO_3 (429,42 mg, 3,11 mmol, 3 equiv.) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (45 mg, 0,100 mmol, 9,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo y 1-[3-acetil-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,070 mmol, 6,59 % de rendimiento) como un sólido amarillo después de la purificación y separación de ambos regioisómeros mediante TLC preparativa (10 % de MeOH en DCM). Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 440,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,23 (s, 3 H) 2,42 - 2,52 (m, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 3,33 (t, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 4,13 (q, *J* = 7,21 Hz, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,74 - 7,81 (m, 2 H) 7,98 - 8,03 (m, 1 H) 8,31 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 440,2 $[M+H]^+$, ESI pos^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,94 - 1,99 (m, 2 H) 2,23 (s, 3

H) 2,38 - 2,43 (m, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 3,28 - 3,33 (m, 3 H) 4,59 - 4,63 (m, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,31 (d, *J* = 8,19 Hz, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,85 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 1 H) 8,30 - 8,36 (m, 1 H) 8,64 (s, 1 H).

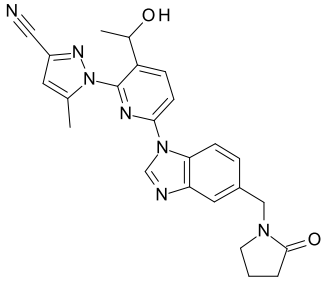
Etapa 7: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (25,0 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (6,46 mg, 0,170 mmol, 3,0 equiv.) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (4,1 mg, 0,010 mmol, 16,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro después de HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm x 10 µm, gradiente 29 – 45 % de CH_3CN en H_2O (con ácido fórmico) durante 8 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min, 1 inyección). LC-MS: m/z = 442,1, $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,96 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,41 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 213

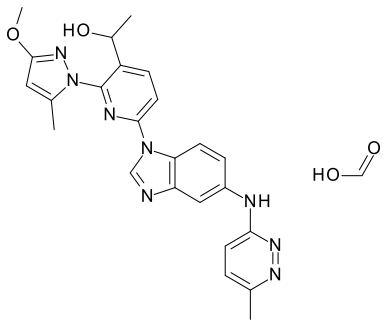
1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



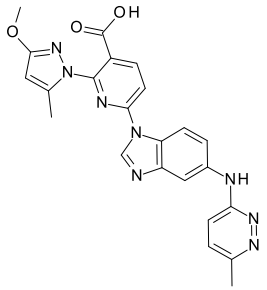
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (45,0 mg, 0,100 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 212, etapa 6) y $NaBH_4$ (11,62 mg, 0,310 mmol, 3,0 equiv.) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (6 mg, 0,010 mmol, 13,27 % de rendimiento) como un sólido blanco después de HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm x 10 µm, gradiente 27 – 45 % de CH_3CN en H_2O (con ácido fórmico) durante 9 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min, 1 inyección). LC-MS: m/z = 442,1, $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,97 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,79 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 214

1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



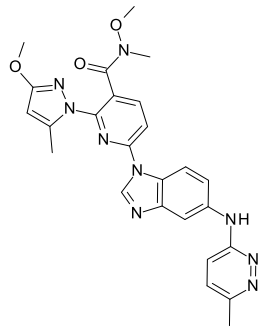
Etapa 1: ácido 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxílico



A una solución de metil 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxilato (200,0 mg, 0,430 mmol, 1,0 equiv.,

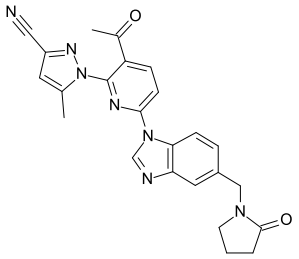
preparado en el ejemplo 153, etapa 2) en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml) se agregó $LiOH \cdot H_2O$ monohidrato (20,0 mg, 0,480 mmol, 1,12 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La solución se acidificó a pH 7 con HCl acuoso (1N) y se concentró al vacío para obtener ácido 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxílico como un sólido amarillo claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 457,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: N-metoxi-2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-N-metil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxamida



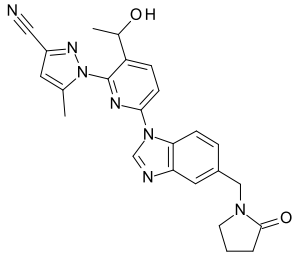
A una solución de ácido 2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxílico (usado como crudo de la etapa anterior) en DMF (4 ml) se agregaron O,N-dimetilhidroxilamina·HCl (42,0 mg, 0,430 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (0,12 ml, 0,710 mmol, 2,1 equiv.) en ese orden a 0 °C. Finalmente, se agregó HATU (158,0 mg, 0,420 mmol, 1,2 equiv.). Se confirmó que el pH era de 5-6. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM) para obtener N-metoxi-2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-N-metil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxamida (120 mg, 0,240 mmol, 69,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 500,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



N-metoxi-2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-N-metil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carboxamida (120,0 mg, 0,240 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (15 ml). Se agregó bromuro de metilmagnesio (20,0 ml, 60 mmol, 250 equiv.) por goteo a la mezcla a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Mientras se precipitaba un sólido amarillo después de 1 h, la mezcla se diluyó adicionalmente con (15 ml) y se agitó a 25 °C durante 3 h. La suspensión amarilla resultante se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM) para obtener 1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30 mg, 0,070 mmol, 19,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 455,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

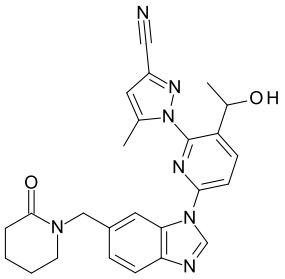


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (20,0 mg, 0,03 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (6,0 mg, 0,160 mmol, 5,2 equiv.) para obtener 1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (4,2 mg, 0,010 mmol, 24,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 457,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,86 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (br s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,0

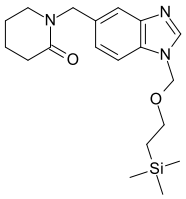
Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,7, 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 215

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

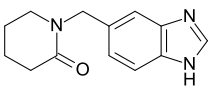


Etapa 1: 1-[[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metil]piperidin-2-ona



Preparado de forma análoga al ejemplo 212, etapa 3, mediante el uso de 2-piperidona (400,0 mg, 4,0 mmol, 1,2 equiv.) y 2-[[5-(clorometil)benzimidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (1,0 g, 3,37 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 212, etapa 2) para obtener 1-[[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metil]piperidin-2-ona (200 mg, 0,560 mmol, 16,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 360,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

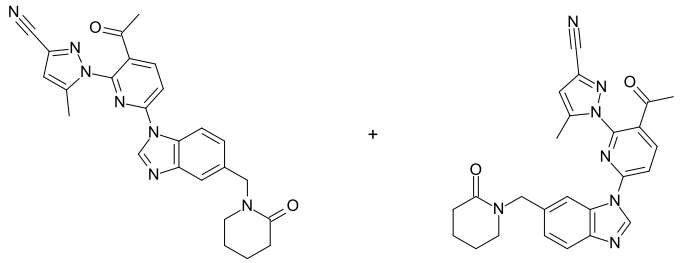
Etapa 2: 1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)piperidin-2-ona



Preparado de forma análoga al ejemplo 212, etapa 4, mediante el uso de 1-[[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]metil]piperidin-2-ona (180,0 mg, 0,500 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)piperidin-2-one como un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z =

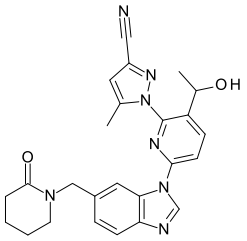
230,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-acetil-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (120,0 mg, 0,460 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1) y 1-(1H-benzimidazol-5-ilmetil)piperidin-2-ona (usada como crudo de la etapa anterior) para obtener 1-[3-acetil-6-[6-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,070 mmol, 14,37 % de rendimiento) y 1-[3-acetil-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,070 mmol, 14,37 % de rendimiento) como aceites amarillos después de la separación mediante TLC preparativa (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM). Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 454,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,15 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,21 (br s, 2H), 2,52 (br s, 3H), 2,32 (br s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,71 (br s, 4H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 454,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,13 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (br d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,17 (br s, 2H), 2,48 (br s, 3H), 2,21 (s, 5H), 1,59 (br s, 4H).

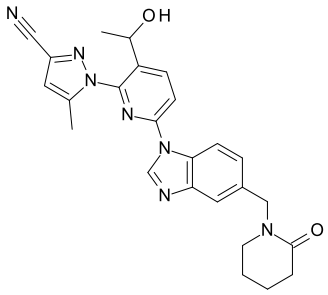
Etapa 4: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[6-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (8,0 mg, 0,210 mmol, 3,2 equiv.) en MeOH/THF (1:3) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (5,2 mg, 0,010 mmol, 16,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 456,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,04 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,15 (br t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 4H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 216

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

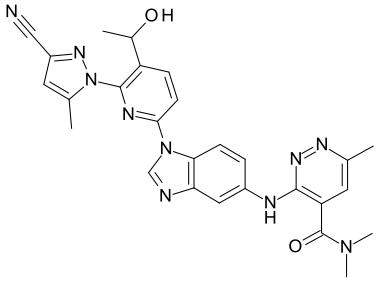


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv., obtenido en el ejemplo 215, etapa 3) y NaBH4 (8,0 mg, 0,210 mmol, 3,2 equiv.) en MeOH/THF (1:3) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (6,5 mg, 0,010 mmol, 21,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 456,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,04 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 1,3, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*

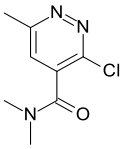
= 0,6 Hz, 1H), 5,64 - 5,46 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,56 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,20 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (br d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 1,70 (br t, *J* = 3,3 Hz, 4H), 1,26 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 219

3-[[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida

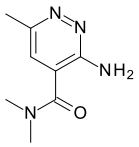


Etapa 1: 3-cloro-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida



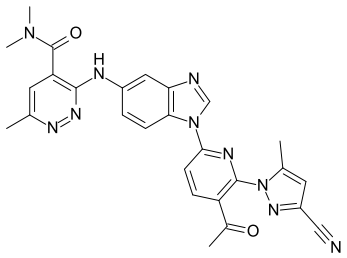
A una solución de ácido 3-cloro-6-metilpiridazin-4-carboxílico (900,0 mg, 5,22 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se agregaron clorhidrato de dimetilamina (510,3 mg, 6,26 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (2,73 ml, 15,65 mmol, 3 equiv.) y HATU (1,84 g, 7,82 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, y los volátiles se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (0 – 100 % de EtOAc en PE). Purificación adicional mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 150 mm x 40 mm x 15 µm, gradiente 1 – 30 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 13 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 60 ml/min) para obtener 3-cloro-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (350 mg, 1,75 mmol, 33,62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 200,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 3-amino-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida



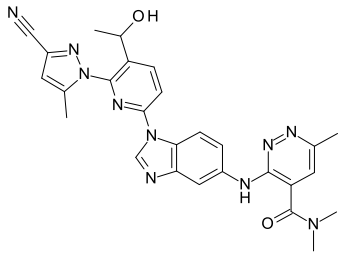
Una solución de 3-cloro-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (300,0 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) en NH_3 7M en MeOH (8,0 ml, 56 mmol, 37 equiv.) en un autoclave se agitó a 120 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Atlantis 150 mm x 30 mm x 5 µm, gradiente 1 - 20 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 10 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min). El producto resultante se purificó mediante TLC preparativa (10 % de MeOH en DCM) para obtener 3-amino-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (48 mg, 0,270 mmol, 17,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 181,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,92 (s, 1H), 5,24 (br s, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 3H), 2,94 (br d, *J* = 9,9 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 3: 3-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y 3-amino-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (25,67 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (14,2 mg, 36,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 521,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

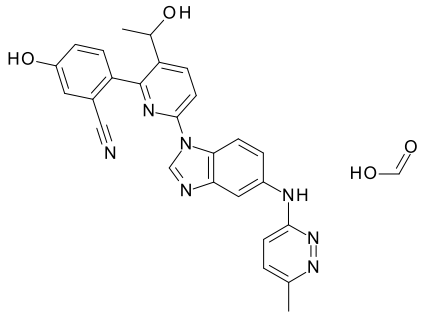
Etapa 4: 3-[[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida



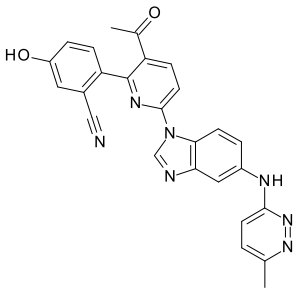
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 3-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (14,2 mg, 0,027 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF para obtener el compuesto del título (7,7 mg, 51,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 523,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 220

5-hidroxi-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]benzonitrilo; ácido fórmico



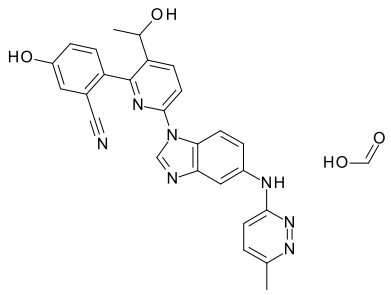
Etapa 1: 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-hidroxi-benzonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y (2-ciano-4-hidroxi-fenilo) (25,81 mg, 0,160

mmol, 1,2 equiv.) para obtener 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-hidroxi-benzonitrilo (30 mg, 0,070 mmol, 49,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 462,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

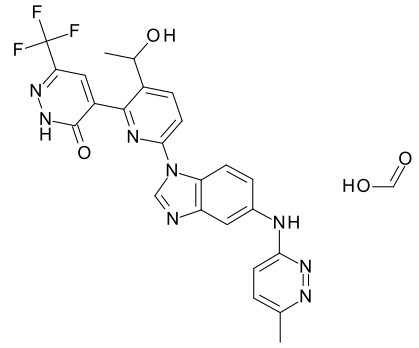
Etapa 2: 5-hidroxi-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]benzonitrilo; ácido fórmico



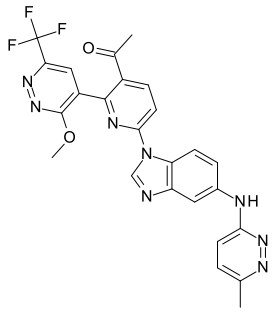
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-hidroxi-benzonitrilo (30,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (12,36 mg, 0,330 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 5-hidroxi-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]benzonitrilo; ácido fórmico (4,5 mg, 0,010 mmol, 15,0 % de rendimiento) como un producto blanco. LC-MS: m/z = 464,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,85 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 223

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-ona; ácido fórmico

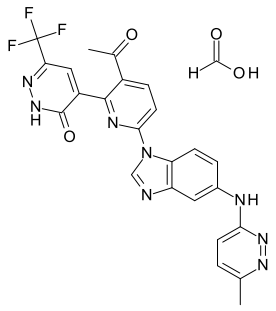


Etapa 1: 1-[2-[3-metoxi-6-(trifluorometil)piridazin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (80,0 mg, 0,210 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (80,0 mg, 0,210 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-[2-[3-metoxi-6-(trifluorometil)piridazin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (25 mg, 0,050 mmol, 22,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 521,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

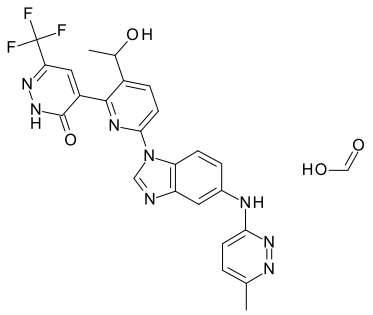
Etapa 2: 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-ona



Una solución de 1-[2-[3-metoxi-6-(trifluorometil)piridazin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (20,0 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv.) en 37 % de HCl acuoso (0,16 ml, 2 mmol, 50 equiv.) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 (250 x 70 mm, 10 um), agua (0,225 % de FA) – CH_3CN, 12 – 42 % de B, tiempo de gradiente 20 min, 100 % de B, tiempo de espera 2 min, velocidad de flujo 25 ml/min) para obtener 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-ona (19 mg, 0,040 mmol, 97,6 % de

rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 506,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

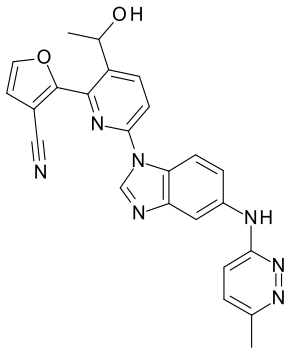
Etapa 3: 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-ona; ácido fórmico



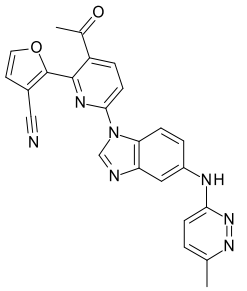
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-one (15,0 mg, 0,030 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (5,63 mg, 0,150 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-one; ácido fórmico (3,3 mg, 0,010 mmol, 21,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 509,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,85 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 - 8,09 (m, 2H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 226

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo

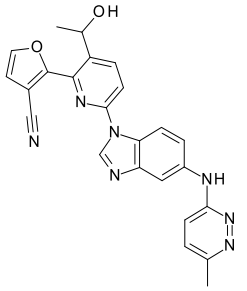


Etapa 1: 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de ácido (3-ciano-2-furil)borónico (27,1 mg, 0,200 mmol, 1,5 equiv.) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, etapa 1), para obtener 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo (20 mg, 0,050 mmol, 26,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 436,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

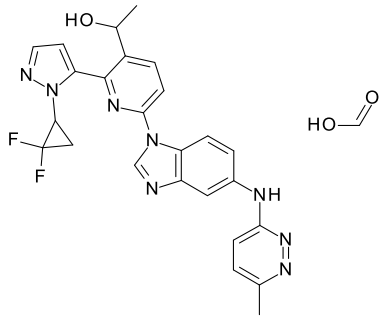
Etapa 2: 2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo



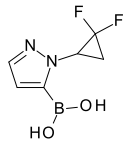
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,050 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (8,69 mg, 0,230 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo (1 mg, 4,98 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 438,2, $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,45 - 8,41 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,35 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 227

1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

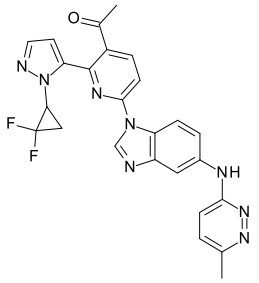


Etapa 1: ácido [2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]borónico



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 5-bromo-1-(2,2-difluorociclopropil)pirazol (80,0 mg, 0,360 mmol, 1,0 equiv.) para obtener bis(pinacolato)diboro (136,64 mg, 0,540 mmol, 1,5 equiv.), acetato de potasio (0,07 ml, 1,08 mmol, 3 equiv.) ácido [2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]borónico que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: m/z = 189,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

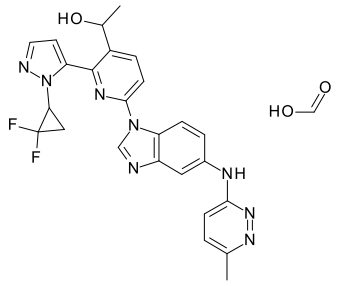
Etapa 2: 1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30,0 mg, 0,080 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) y ácido [2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-

il]borónico (usado como crudo de la etapa anterior), para obtener 1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (17 mg, 0,030 mmol, 35,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 487,1, $[M+H]^+$, ESI pos.

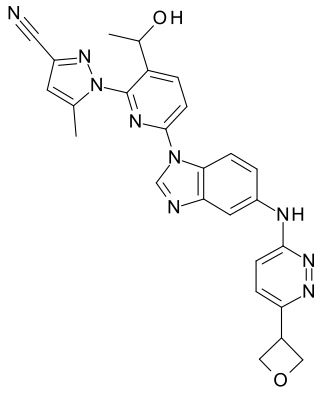
Etapa 3: 1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



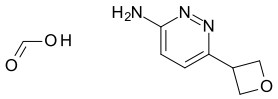
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (15,0 mg, 0,030 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (5,83 mg, 0,150 mmol, 5,0 equiv.) a -70 °C para obtener 1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (3,7 mg, 0,010 mmol, 22,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 489,3, $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,88 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 228

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

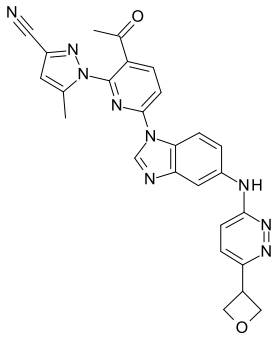


Etapa 1: 6-(oxetan-3-il)piridazin-3-amina; ácido fórmico



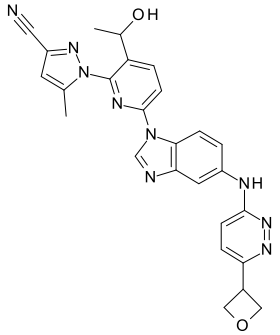
Un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación se cargó con 3-amino-6-bromopiridazina (1,0 g, 5,75 mmol, 1,0 equiv.), 3-yodooxetano (1,37 g, 7,47 mmol, 1,3 equiv.), Ir[dF(CF_3)ppy]2(dtbpy)(PF_6) (64,94 mg, 0,060 mmol, 0,01 equiv.), $NiCl_2$·dtbbpy (77,13 mg, 0,290 mmol, 0,050 equiv.), tris(trimetilsilil)silano (1,43 g, 5,75 mmol, 1,0 equiv.) y Na_2CO_3 (1,22 g, 11,49 mmol, 2,0 equiv.) en DME (80 ml). El vial se selló y se colocó en nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 34 W (con una distancia de 7 cm), en presencia de un ventilador de enfriamiento para mantener la reacción a 25 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Y la fase acuosa combinada se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Atlantis T3 150 mm x 30 mm x 5 µm, gradiente 1 – 20 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 108 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min) para obtener 6-(oxetan-3-il)piridazin-3-amina; ácido fórmico (65,8 mg, 0,330 mmol, 5,8 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 152,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,13 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,75 (br s, 2H), 4,88 (dd, *J* = 5,9, 8,4 Hz, 2H), 4,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,33 (td, *J* = 7,6, 15,1 Hz, 1H).

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y [6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amina; ácido fórmico (28,1 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (14,8 mg, 40,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 492,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

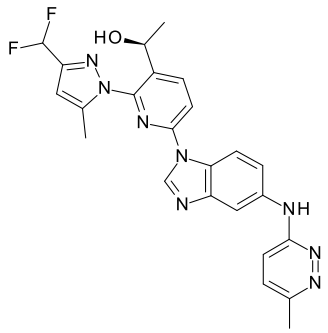
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 1, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (14,8 mg, 0,029 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (7,7 mg, 53,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 494,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 229

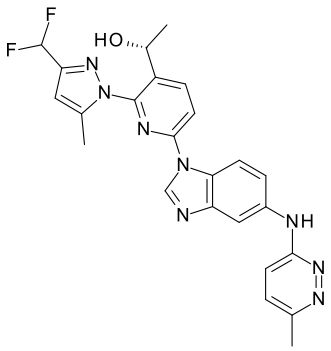
(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



Los enantiómeros de 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (121,5 mg, 0,255 mmol, 1 equiv., del ejemplo 129) se separaron mediante SFC quiral (Chiral OJ-H 250 mm x 20 mm x 5 µm, 18 % de MeOH (con 0,2 % de dietilamina)) para obtener (1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (43 mg, 34,3 %, 95,6 % de ee) como un sólido blancuzco liofilizado. La asignación de la estereoquímica absoluta se realizó de forma análoga a los ejemplos 109 y 110.

Ejemplo 230

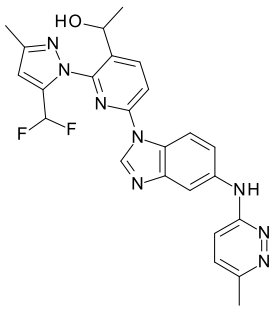
(1R)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



Los enantiómeros de 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (121,5 mg, 0,255 mmol, 1 equiv., del ejemplo 129) se separaron mediante FC quiral (Chiral OJ-H 250 mm x 20 mm x 5 µm, 18 % de MeOH (con 0,2 % de dietilamina)) para obtener (1R)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (50 mg, 41,2 %, 100 % de ee). La asignación de la estereoquímica absoluta se realizó de forma análoga a los ejemplos 109 y 110.

Ejemplo 231

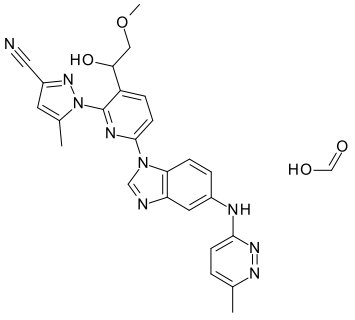
1-[2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



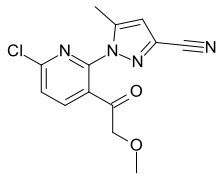
Se obtuvo en el ejemplo 129 a partir de la reducción de las cantidades mínimas de 1-[2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona contenidas en 1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona para obtener 1-[2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (3,4 mg, 2,24 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la purificación mediante SFC (Chiral OJ-H 250 mm x 20 mm x 5 µm, 18 % de MeOH (con 0,2 % de dietilamina)). LC-MS: m/z = 477,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,54 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H), 7,12 - 7,15 (m, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 6,67 - 6,68 (m, 1 H), 5,05 - 5,20 (m, 1 H), 4,99 (q, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 2,59 - 2,61 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 1,57 - 1,58 (m, 10 H).

Ejemplo 234

1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

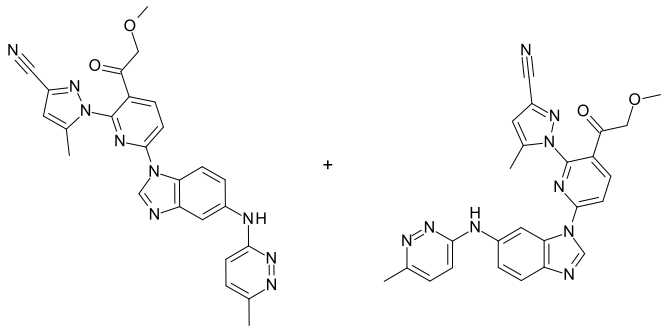


Etapa 1: 1-[6-cloro-3-(2-metoxiacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Una mezcla de 5-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (315,7 mg, 2,95 mmol, 1,0 equiv.), DIPEA (1,0 ml, 5,89 mmol, 2,0 equiv.) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)-2-metoxi-etanona (600,0 mg, 2,95 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (10 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo combinado se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 25 % de EtOAc, en PE) para obtener 1-[6-cloro-3-(2-metoxiacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (500 mg, 1,72 mmol, 58,4 % de rendimiento) como una goma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

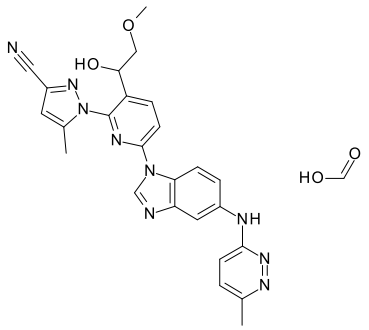
Etapa 2: 1-[3-(2-metoxiacetil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo y 1-[3-(2-metoxiacetil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 76, etapa 1, mediante el uso de 1-[6-cloro-3-(2-metoxiacetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (500,0 mg, 1,72 mmol, 1,0 equiv.), DIPEA (0,6 ml, 3,44 mmol, 2 equiv.) y N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (387,41 mg, 1,72 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) para obtener 1-[3-(2-metoxiacetil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,060 mmol, 3,6 % de rendimiento) y 1-[3-(2-metoxiacetil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20 mg, 0,040 mmol, 2,4 % de rendimiento) como dos sólidos grises después

de la separación mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, gradiente 14 – 34 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 10 min, luego 100 % de CH_3CN (5 min), velocidad de flujo 25 ml/min) y NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 29 – 45 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) en hexano durante 15 min, luego 100 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) (5 min), velocidad de flujo 100 ml/min, 1 inyección). LC-MS: m/z = 480,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

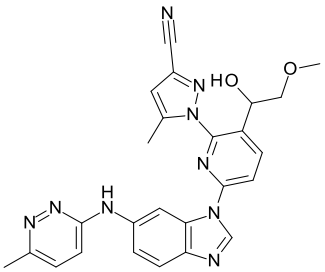
Etapa 3: 1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-(2-metoxiacetil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30,0 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (13,6 mg, 0,030 mmol, 45,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 482,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,94 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,36 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 235

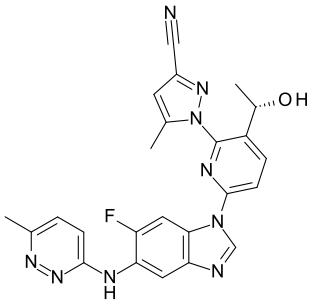
1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-(2-metoxiacetil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 234, etapa 2) para obtener 1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (4,4 mg, 0,010 mmol, 21,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 482,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,80 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,30 (br s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 236

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

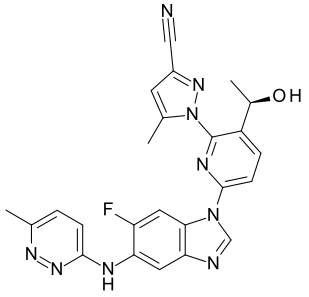


Los dos enantiómeros de 1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (120,0 mg, del ejemplo 93/94, etapa 6) se separaron mediante SFC quiral (Daicel Chiralpak AS 250 mm x 30 mm x 10 µm, 35 % de MeOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) durante 30 min, velocidad de flujo 65 ml/min) para obtener 1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (44 mg, 0,090 mmol, 36,67 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. (*S*)-isómero: LC-MS: m/z = 470,0 $[M+H]^+$, ESI

pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,94 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 7,9, 15,9 Hz, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). La asignación de la estereoquímica absoluta se realizó de forma análoga a los ejemplos 109 y 110.

Ejemplo 237

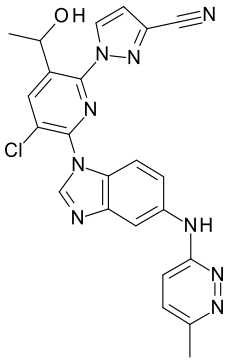
1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



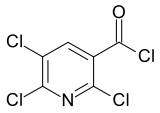
Se obtuvo 1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 0,110 mmol, 41,7 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la separación de ambos enantiómeros mediante SFC quiral (Daicel Chiralpak AS 250 mm x 30 mm x 10 µm, 35 % de MeOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) durante 30 min, velocidad de flujo 65 ml/min). (*R*)-isómero: LC-MS: m/z = 470,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,94 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 7,9, 13,8 Hz, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). La asignación de la estereoquímica absoluta se realizó de forma análoga a los ejemplos 109 y 110.

Ejemplo 239

1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo

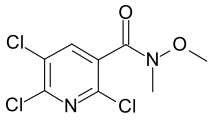


Etapa 1: cloruro de 2,5,6-tricloropiridin-3-carbonilo



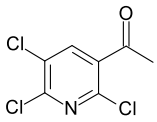
A una suspensión de ácido 2,5,6-tricloronicotínico (5,0 g, 22,08 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (50 ml) se agregaron por goteo cloruro de oxalilo (4,3 ml, 50,79 mmol, 2,3 equiv.) y DMF (161,39 mg, 2,21 mmol, 0,10 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 minutos. La solución transparente resultante se concentró hasta secarse para obtener cloruro de 2,5,6-tricloropiridin-3-carbonilo como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 239,9 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 2,5,6-tricloro-N-metoxi-N-metil-piridin-3-carboxamida



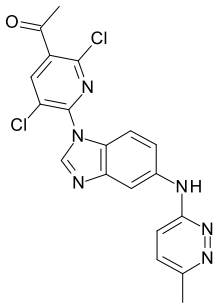
A una suspensión de cloruro de 2,5,6-tricloropiridin-3-carbonilo (usado como crudo de la etapa anterior) en DCM (54 ml) se agregó TEA (6,69 g, 66,15 mmol, 3,0 equiv.). Después de 3 min, HCl de O,N-dimetilhidroxilamina (2,37 g, 24,26 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (10 ml) se agregó por goteo a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora, durante la cual se formó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 40 % de EtOAc en PE) para obtener 2,5,6-tricloro-N-metoxi-N-metil-piridin-3-carboxamida (5,7 g, 21,15 mmol, 95,9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 269,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-(2,5,6-tricloro-3-piridil)etanona



2,5,6-tricloro-N-metoxi-N-metil-piridin-3-carboxamida (5,7 g, 21,15 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (60 ml). Se agregó MeMgBr (21,2 ml, 63,45 mmol, 3,0 equiv.) por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de varios minutos, se precipitó un sólido naranja. La mezcla se agitó durante 2 h más a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 16 – 25 % de EtOAc en PE) para obtener 1-(2,5,6-tricloro-3-piridil)etanona (4,5 g, 20,05 mmol, 94,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 223,9 $[M-H]^-$, ESI neg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,05 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).

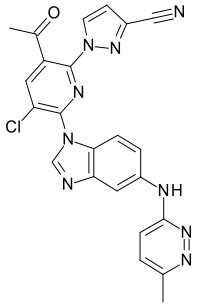
Etapa 4: 1-[2,5-dicloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



A una solución de 1-(2,5,6-tricloro-3-piridil)etanona (2,0 g, 8,91 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (20 ml) se agregaron N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (2,01 g, 8,91 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) y DIPEA (3,11 ml, 17,82 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se agregó a agua, lo que condujo a la formación de un precipitado negro. La torta de filtro se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 10 % de MeOH en DCM), que condujo a la separación de los dos productos regioisoméricos. Purificación adicional mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 mm x 70 mm x 10 µm, gradiente 25 – 65 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) en heptano durante 15 min, luego 100 % de EtOH (con 0,1 % de hidróxido de

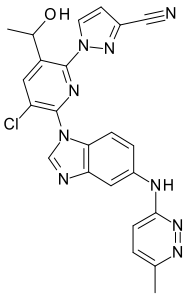
amonio) (3 min), velocidad de flujo 140 ml/min) para obtener 1-[2,5-dicloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (800 mg, 1,94 mmol, 21,7 % de rendimiento) como una goma marrón. LC-MS: m/z = 413,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,99 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Etapa 5: 1-[3-acetil-5-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



Una solución de 1-[2,5-dicloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (100,0 mg, 0,240 mmol, 1,0 equiv.), 1H-pirazol-3-carbonitrilo (22,53 mg, 0,240 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (62,55 mg, 0,480 mmol, 2 equiv.) en DMSO (2 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua en agitación, y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se secó a presión reducida para obtener 1-[3-acetil-5-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (80 mg, 0,170 mmol, 70,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 470,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,21 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 6H).

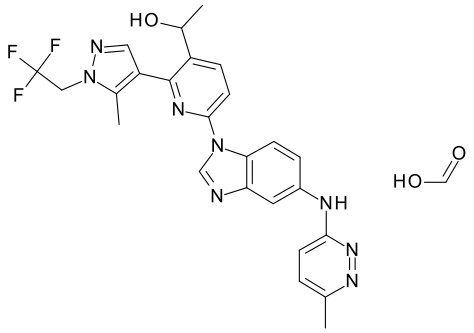
Etapa 6: 1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo



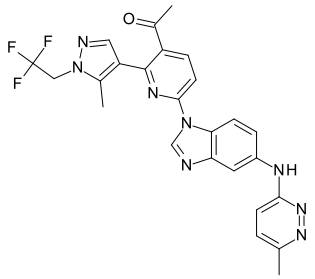
Preparado de acuerdo con el ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-5-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (100,0 mg, 0,210 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (25,0 mg, 0,660 mmol, 3,1 equiv.) en MeOH/DCM (1:1) para obtener 1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo (29 mg, 0,060 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 472,1$[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,18 (s, 1H), 8,72 - 8,67 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,77 - 5,74 (m, 1H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 240

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

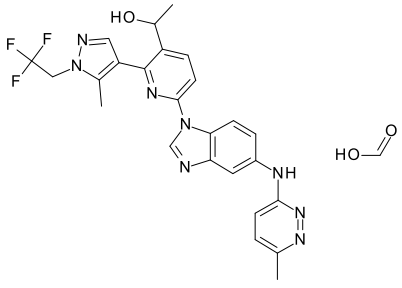


Etapa 1: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (574,33 mg, 1,98 mmol, 1,5 equiv., preparado en el ejemplo 143, etapa 2) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (500,0 mg, 1,32 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) para obtener 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (200 mg, 0,39 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 507,1 $[M+H]^+$, ESI pos. De la separación mediante SFC (Chiralpak AD-3 50 mm x 4,6 mm, 3 µm, 40 % de $^{i}PrOH+CH_3CN$ (con 0,05 % de Et_2NH) en $scCO_2$, velocidad de flujo 3 ml/min, contrapresión 100 bar) se obtuvo 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (650 mg, 1,28 mmol, 28,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 507,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,92 (s, 1H), 8,39 - 8,17 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,01 - 4,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 2: 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

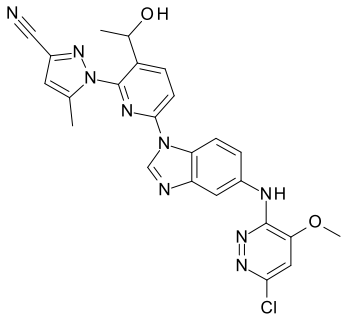


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (30,0 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (11,26 mg, 0,300 mmol, 5,0

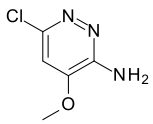
equiv.) a -70 °C para obtener ácido fórmico;1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol (11,9 mg, 0,020 mmol, 38,09 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 509,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,83 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 241

1-[6-[5-[(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

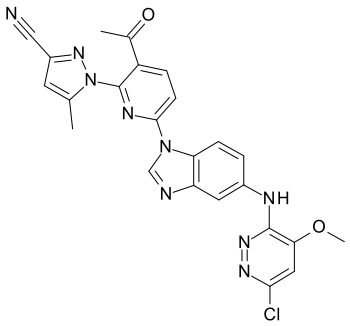


Etapa 1: 6-cloro-4-metoxipiridazin-3-amina



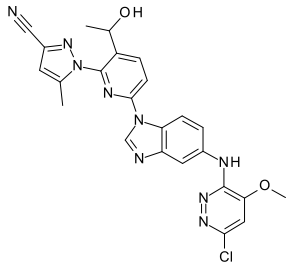
A una suspensión marrón agitada de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (6,888 g, 33,0 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (100 ml) en una atmósfera de argón se agregó por goteo una solución de NaOMe 5,4 M en MeOH (7,34 ml, 39,7 mmol, 1,2 equiv.) diluida en MeOH (65 ml). Tras completar la adición, se continuó la agitación a RT durante la noche. La suspensión marrón oscuro se concentró y el sólido marrón oscuro residual se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 – 5 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título (2,91 g, 55,1 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 160,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1), (6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amina (22,73 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) y dos adiciones de [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf (5,56 mg, 0,007 mmol, 0,100 equiv.) en un intervalo de 2 h para obtener el compuesto del título (15,9 mg, 35,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 492,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

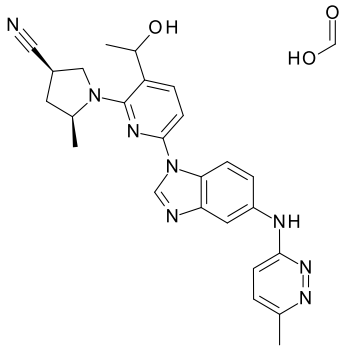
Etapa 3: 1-[6-[5-[(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



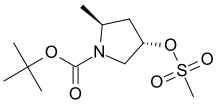
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (17,3 mg, 0,033 mmol, 1 equiv.) y $NaBH_4$ (7,5 mg, 0,2 mmol, 6,0 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (9 mg, 52,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 502,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 242

(3R,5S)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo; ácido fórmico

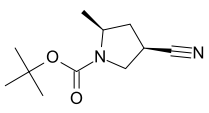


Etapa 1: ter-butil (2S,4S)-2-metil-4-metilsulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxilato



A una solución de ter-butil (2R,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato (1,0 g, 4,97 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (2,5 g, 24,9 mmol, 5,0 equiv.) en DCM (10 ml) se agregó MsCl (0,78 ml, 9,95 mmol, 2,0 equiv.) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La TLC (PE/EA=1/1, ninhidrina) mostró que ter-butil (2R,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (10 – 50 % de EtOAc en PE) para obtener ter-butil rac-(2R,4R)-2-metil-4-metilsulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxilato (1410 mg, 5,05 mmol, 96,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,06 - 3,71 (m, 2H), 3,56 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,45 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

Etapa 2: ter-butil (2S,4R)-4-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato

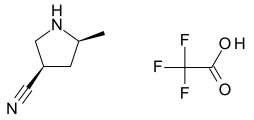


A una mezcla de ter-butil (2S,4S)-2-metil-4-metilsulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxilato (1,4 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (15 ml) se agregó cianuro de sodio (0,98 g, 20,0 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna (10 – 50 % de EtOAc en PE) para obtener ter-butil (2S,4R)-4-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato (805 mg, 3,83 mmol, 72,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 155,1 $[M-56+H]^+$ ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,06 - 3,71 (m, 2H), 3,56 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,45 (br d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

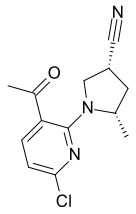
(Preparación de NaCN: Se agregó KOH acuoso (1M) a la fase acuosa combinada hasta un pH de alrededor de 12. Luego, la mezcla se vertió en NaClO acuoso (5 %, 1500 ml) y se la dejó reposar durante la noche, y luego la detectó el departamento de análisis mediante su reciclaje con una cubeta de reciclaje especial).

Etapa 3: (3R,5S)-5-metilpirrolidin-3-carbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético



A una solución de ter-butil (2S,4R)-4-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato (1,5 g, 7,13 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se agregó TFA (10,0 ml, 123,25 mmol, 17,3 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener (3R,5S)-5-metilpirrolidin-3-carbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacático como un aceite marrón claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3,63 - 3,43 (m, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

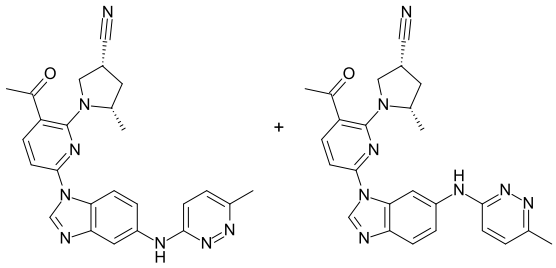
Etapa 4: *(3R,5S)-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo*



Una solución de (3R,5S)-5-metilpirrolidin-3-carbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético (usado como crudo de la etapa anterior) y DIPEA (6,18 ml, 37,37 mmol, 5,59 equiv.) en DMSO (20 ml) se agitó a RT durante 5 min. Luego, se agregó 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 1,22 g, 7,05 mmol, 1,05 equiv., preparado en el ejemplo 64,

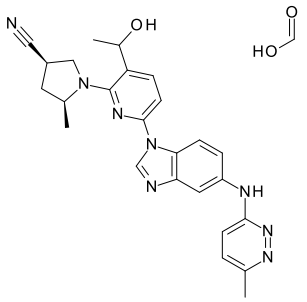
etapa 1), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a RT. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 – 25 % de EtOAc en PE) para obtener (3R,5S)-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (1,2 g, 4,55 mmol, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z = 264,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Etapa 5: mezcla de (3R,5S)-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo y (3R,5S)-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de (3R,5S)-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (1,20 g, 4,6 mmol, 1,0 equiv.), N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (1,32 g, 5,0 mmol, 1,1 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) y K_2CO_3 (1,92 g, 13,9 mmol, 3,05 equiv.) Purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 250 mm x 50 mm x 10 µm, gradiente 5 – 40 % de CH_3CN en H_2O (con 0,1 % de TFA) durante 20 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 100 ml/min) para obtener (3R,5S)-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (450 mg, 0,990 mmol, 21,9 % de rendimiento) y (3R,5S)-1-[3-acetil-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (800 mg, 1,760 mmol, 38,9 % de rendimiento) como sólidos marrones claros. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 453,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 9,05 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 3,0, 8,6 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,76 (td, J = 7,2, 12,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,65 (m, 6H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 453,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

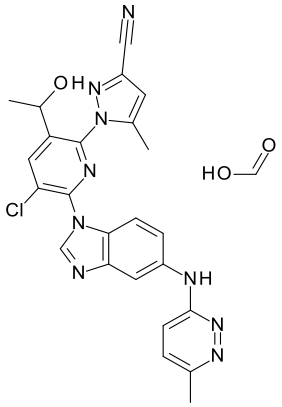
Etapa 6: (3R,5S)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo; ácido fórmico



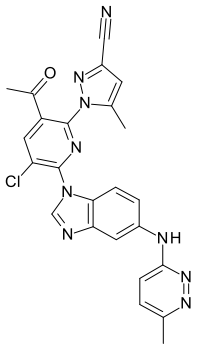
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de (3R,5S)-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (450 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (113 mg, 3,0 mmol, 3,0 equiv.) a 20 °C para obtener (3R,5S)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo; ácido fórmico (91,4 mg, 0,180 mmol, 17,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo después de HPLC preparativa (Phenomenex C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, gradiente 10 – 4 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 10 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min). LC-MS: m/z = 455,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,78 (br s, 1H), 8,36 - 8,25 (m, 1H), 8,24 - 8,04 (m, 3H), 7,63 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 5,24 - 5,15 (m, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,64 (br d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,35 - 1,25 (m, 3H).

Ejemplo 245

1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

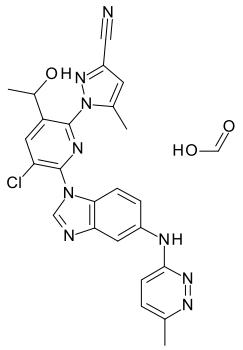


Etapa 1: 1-[3-acetil-5-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 239, etapa 2, mediante el uso de 1-[2,5-dicloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (350,0 mg, 0,850 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 239, etapa 1) y 5-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (90,71 mg, 0,850 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 1-[3-acetil-5-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (40 mg, 0,080 mmol, 9,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 484,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

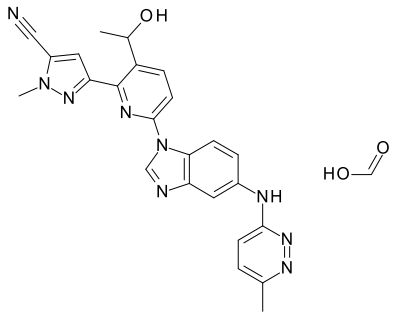
Etapa 2: 1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



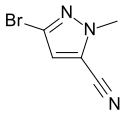
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-5-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20,0 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (4,69 mg, 0,120 mmol, 3,0 equiv.) para obtener 1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (11,3 mg, 0,020 mmol, 56,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 486,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 246

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

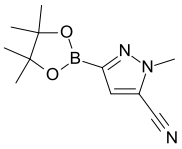


Etapa 1: 5-bromo-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo



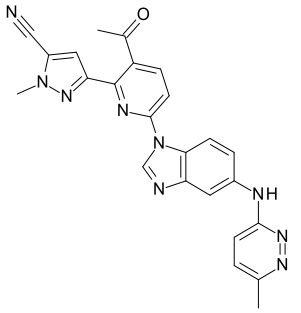
A una solución de 5-bromo-2-metil-pirazol-3-carboxamida (500,0 mg, 2,45 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (1,02 ml, 7,35 mmol, 3 equiv.) en DCM (10 ml) se agregó TFAA (0,41 ml, 2,94 mmol, 1,2 equiv.) lentamente a 0 °C, y la reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 5 % de EtOAc en DCM) para obtener 5-bromo-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo (400 mg, 2,15 mmol, 86,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 4,04 - 4,09 (m, 3 H).

Etapa 2: 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 5-bromo-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo (100,0 mg, 0,540 mmol, 1,0 equiv.) y 5-bromo-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo (100,0 mg, 0,540 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,430 mmol, 76,62 % de rendimiento) como un sólido marrón después de la purificación mediante TLC preparativa (25 % de EtOAc en PE). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,15 - 7,17 (m, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 1,35 - 1,37 (m, 12 H).

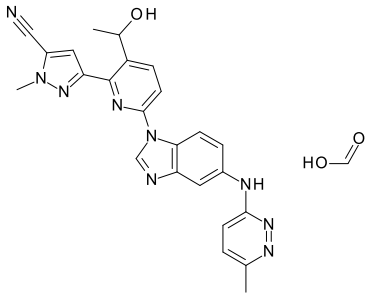
Etapa 3: 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0

equiv., preparada en el ejemplo 65, etapa 1) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3-carbonitrilo (46,14 mg, 0,200 mmol, 1,5 equiv.) para obtener 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo (15 mg, 0,030 mmol, 24,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 450. 2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 - 9,26 (m, 1 H) 9,07 - 9,12 (m, 1 H) 8,34 - 8,42 (m, 2 H) 8,11 - 8,15 (m, 1 H) 8,05 - 8,08 (m, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 4,10 - 4,13 (m, 3 H) 2,41 - 2,43 (m, 3 H).

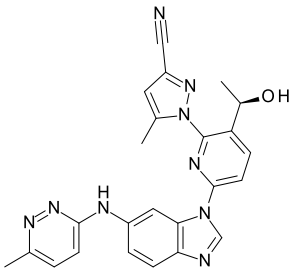
Etapa 4: 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo;



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo (15,0 mg, 0,030 mmol, 1,0 equiv.) para obtener 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (4 mg, 0,010 mmol, 26,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 452,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,82 - 8,88 (m, 1 H) 8,33 - 8,38 (m, 1 H) 8,14 - 8,23 (m, 2 H) 7,79 - 7,83 (m, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 5,78 - 5,86 (m, 1 H) 4,14 - 4,20 (m, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 3 H) 1,51 - 1,57 (m, 3 H).

Ejemplo 247

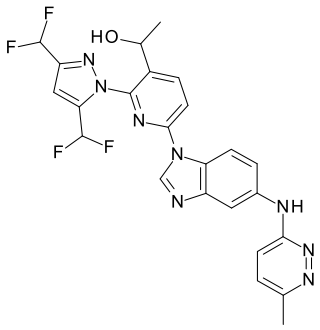
1-[3-[(1R)-1-hidroxietil]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



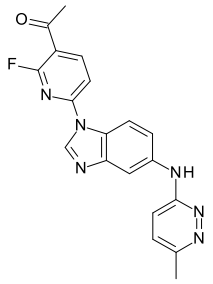
1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (obtenido como en la etapa 3 del ejemplo 64) (400 mg, 0,89 mmol, 1 equiv.) se purificó mediante SFC quiral (Daicel Chiralpak AY-H (250 mm x 30 mm x 10 µm). Velocidad de flujo: 70 ml/min. 60 % (0,1 % de NH_4OH en isopropanol)). El compuesto del título (124,2 mg, 0,275 mmol, 30,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 452,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). La asignación de la estereoquímica absoluta se realizó de forma análoga a los ejemplos 109 y 110.

Ejemplo 248

1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

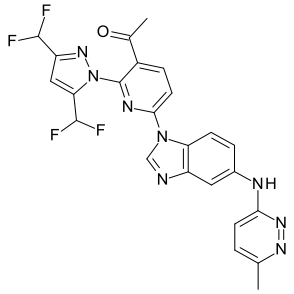


Etapa 1: 1-[2-fluoro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



1H-benzimidazol-5-il-(6-metilpiridazin-3-il)amina (4,05 g, 15,27 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (3,52 g, 25,46 mmol, 2,0 equiv.) se suspendieron en DMF (65 ml) y se enfriaron hasta -20 °C. Se agregó 1-(2,6-difluoro-3-piridil)etanona (2,0 g, 1,45 ml, 12,73 mmol, 1,0 equiv.) por goteo y la reacción se dejó agitar durante 3 h. La reacción se dejó calentar hasta rt, se agregaron agua y DCM, lo que dio como resultado la formación de una suspensión. La mezcla se filtró. La torta de filtro de disolvió en DMF y se volvió a precipitar en hielo. Después de la filtración, la torta de filtro se adsorbió en Isolute y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5 – 50 % de MeOH/NH_4OH (9:1) en MeOH para obtener 1-[2-fluoro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (1,71 g, 34,4 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 363,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

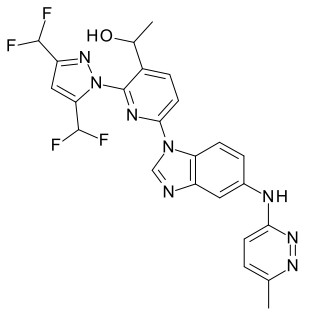
Etapa 2: 1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



1-[2-fluoro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30 mg, 0,083 mmol, 1,0 equiv.,) se disolvió en DMF (1 ml) y se agregaron 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (15,31 mg, 0,091 mmol, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (17,16 mg, 0,124 mmol, 1,5 equiv.) a rt. La mezcla se agitó durante 5 h a rt. LC-MS mostró que la reacción finalizó. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron hasta secarse para obtener el intermediario crudo 1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona como un sólido amarillo claro

que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

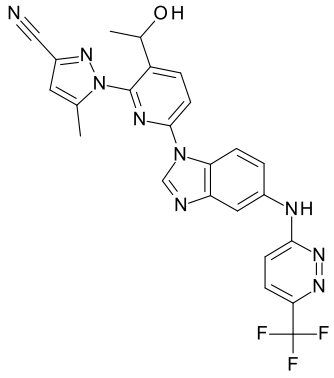
Etapa 3: 1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



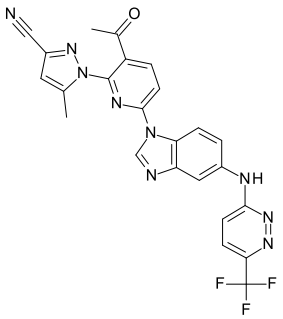
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (usado como crudo de la etapa anterior) en ^{i}PrOH/THF (1:1) para obtener 1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (24,5 mg, 57,3 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 513,27 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 249

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

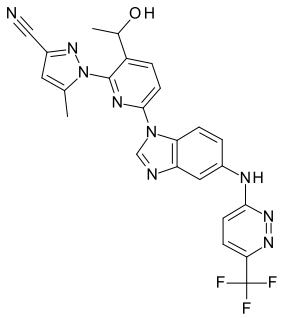


Etapa 1: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 104, etapa 2, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) y [6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amina (23,23 mg, 0,142 mmol, 2,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (23,4 mg, 58,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 504,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

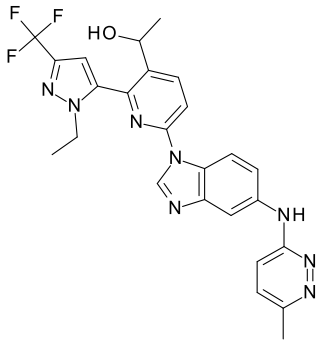
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



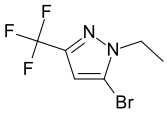
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (23,4 mg, 0,046 mmol, 1 equiv.) en MeOH/THF (1:1) para obtener el compuesto del título (22,2 mg, 91,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 506,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 250

1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

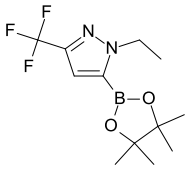


Etapa 1: 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)pirazol



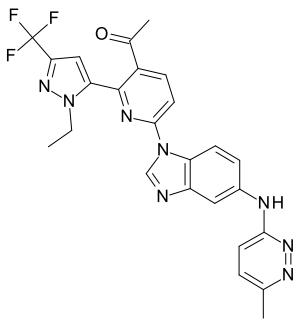
A una solución de 5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (500,0 mg, 2,33 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregaron yodoetano (0,28 ml, 3,49 mmol, 1,5 equiv.) y K_2CO_3 (0,96 g, 6,98 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta RT y se filtró. El filtrado se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. LC-MS: m/z = 245,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)pirazol



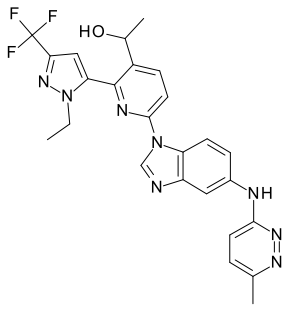
Preparado de forma análoga al ejemplo 109, etapa 3, mediante el uso de 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)pirazol usado como crudo de la etapa anterior) y bis(pinacolato)diboro (783 mg, 3,100 mmol, 1,5 equiv.). Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió hasta RT y se filtró. El filtrado se evaporó hasta secarse para obtener 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)pirazol (153,2 mg, 0,530 mmol, 22,7 % de rendimiento en 2 etapas) como un líquido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 327,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 3: 1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)pirazol (153,2 mg, 0,530 mmol, 2,0 equiv.) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (100,0 mg, 0,260 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) para obtener 1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (10 mg, 0,020 mmol, 7,1 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 509,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

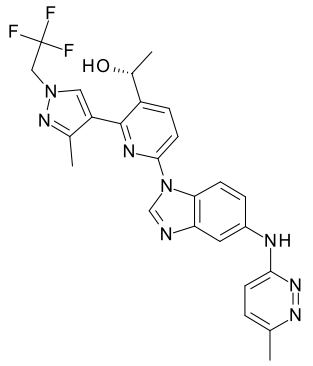
Etapa 4: 1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (10,0 mg, 0,020 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (1,12 mg, 0,030 mmol, 1,5 equiv.) a -70 °C para obtener 1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (3,73 mg, 0,010 mmol, 37,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 509,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,89 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,96 - 4,93 (m, 1H), 4,26 (dq, *J* = 2,0, 7,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 251

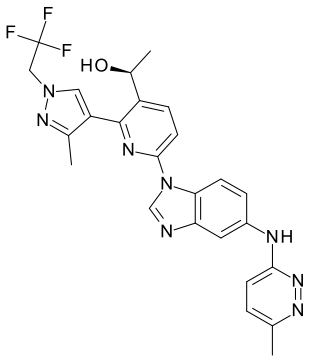
(1R)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol



Los enantiómeros de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol (450,0 mg, 0,880 mmol, 1,0 equiv., del ejemplo 240, etapa 2) se separaron mediante SFC quiral (Daicel ChiralPak IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, ^{i}PrOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio) para obtener **(1R)-**1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol (211,9 mg, 0,420 mmol, 47,1 % de rendimiento, 99,4 % de ee) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 509,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,83 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). La asignación de la estereoquímica absoluta se realizó de forma análoga a los ejemplos 109 y 110.

Ejemplo 252

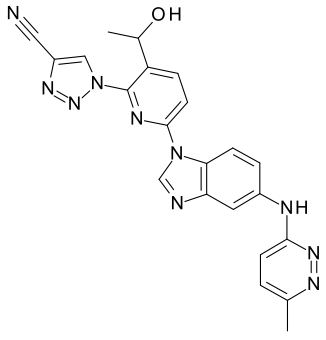
(1S)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol



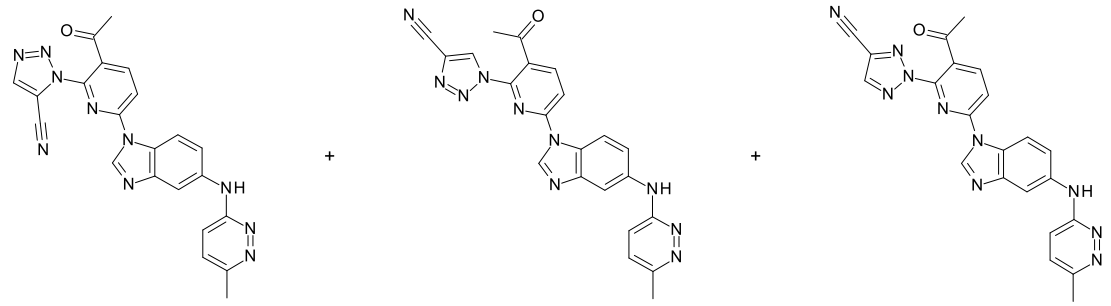
Los enantiómeros de 1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol (450,0 mg, 0,880 mmol, 1,0 equiv., del ejemplo 240, etapa 2) se separaron mediante SFC quiral (Daicel ChiralPak IG 250 mm x 30 mm, 10 µm, ^{i}PrOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio)) para obtener (1S)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol (206,3 mg, 0,410 mmol, 45,8 % de rendimiento, 100 % de ee) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 509,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,84 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). La asignación de la estereoquímica absoluta se realizó de forma análoga a los ejemplos 109 y 110.

Ejemplo 253

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo



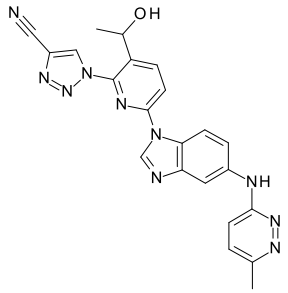
Etapa 1: 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo, 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo y 3-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo



Una solución de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (300,0 mg, 0,790 mmol, 1,0 equiv., preparada en el ejemplo 76, etapa 2), 2H-triazol-4-carbonitrilo (90,0 mg, 0,960 mmol, 1,21 equiv.) y DIPEA (0,42 ml, 2,55 mmol, 3,22 equiv.) en DMSO (6 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. La reacción se vertió en agua y se precipitó un sólido marrón oscuro. Después de la filtración, la torta de filtro se secó a presión reducida. El filtrado se extrajo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica y torta de filtro se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante NPLC preparativa (Welch Ultimate XB-CN 250 mm x 70 mm x 10 µm, gradiente 60 – 100 % de EtOH en hexano durante 15 min, luego 100 % de EtOH (2 min), velocidad de flujo 140 ml/min) seguida de HPLC preparativa (Phenomenex Synergi Poar-RP 100 mm x 25 mm x 4 µm, gradiente 24 – 44 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 7 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min, 1 inyección) para obtener 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo (30 mg, 0,070 mmol, 8,68 % de rendimiento) como un sólido blanco, 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo (20 mg, 0,050 mmol, 5,8 % de rendimiento) y 3-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo (15 mg, 0,030 mmol, 4,2 % de rendimiento) como sólidos blancos. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 437,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,93 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,50 - 2,49 (m, 3H), 2,48 (s, 3H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 437,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,20 - 10,08 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,60 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,01 - 6,87 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). Regioisómero 3: LC-MS: m/z = 437,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,17 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* =

8,6 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,49 - 2,49 (m, 3H).

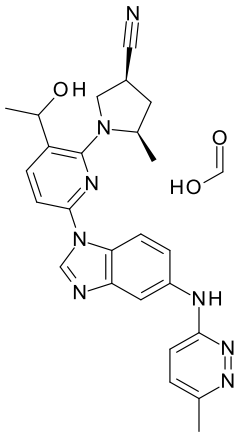
Etapa 2: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo



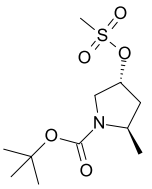
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo (30,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (8,0 mg, 0,210 mmol, 3,1 equiv.) en DCM/MeOH (1:1) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo (11,3 mg, 0,030 mmol, 37,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Purificación mediante HPLC (Waters Xbridge 150 x 25 mm x 5 um), agua (($(NH_4HCO_3$ 10 mM)-ACN, 24 % - 54 %), velocidad de flujo 25 ml/min). LCMS: 439,1 [M+H]+ ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,84 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,60 (br s, 1H), 5,00 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,48 (br s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 254

(3S,5R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo

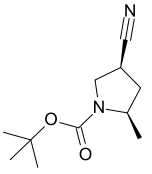


Etapa 1: ter-butil (2R,4R)-2-metil-4-metilsulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxilato



Preparado de forma análoga al ejemplo 242, etapa 1, mediante el uso de ter-butil (2R,4R)-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato (1,0 g, 4,97 mmol, 1,0 equiv.), TEA (2,5 g, 24,9 mmol, 5,0 equiv.) y MsCl (0,78 ml, 9,95 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (10 ml) para obtener ter-butil (2R,4R)-2-metil-4-metilsulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxilato (1,41 g, 5,05 mmol, 96,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,06 - 3,71 (m, 2H), 3,56 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,45 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

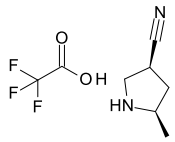
Etapa 2: ter-butil (2R,4S)-4-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato



Preparado de forma análoga al ejemplo 242, etapa 2, mediante el uso de *ter-butil (2R,4R)-2-metil-4-metilsulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxilato* (1,4 g, 5,1 mmol, 1,0 equiv.), cianuro de sodio (0,99 g, 20,2 mmol, 4,0 equiv.) y DMSO (15 ml) para obtener ter-butil (2R,4S)-4-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato (660,0 mg, 3,14 mmol, 62,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

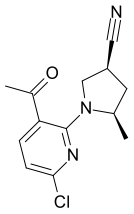
LC-MS: m/z = 155,1 $[M-56+H]^+$ ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5,21 - 5,15 (m, 1H), 4,06 - 3,71 (m, 2H), 3,56 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,45 (br d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

Etapa 3: (3S,5R)-5-metilpirrolidin-3-carbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético



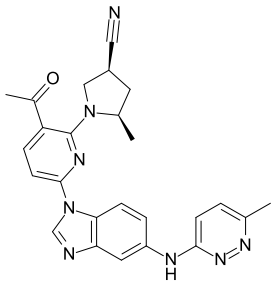
Preparado de forma análoga al ejemplo 242, etapa 3, mediante el uso de ter-butil (2R,4S)-4-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato (660,0 mg, 3,14 mmol, 1,0 equiv.) y ácido trifluoroacético (4,1 ml, 53,4 mmol, 17 equiv.) y DCM (5 ml) para obtener (3S,5R)-5-metilpirrolidin-3-carbonitrilo (310 mg, 2,81 mmol, 89,5 % de rendimiento) como un aceite rojo que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 4: (3S,5R)-1-(3-acetil-6-metil-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo



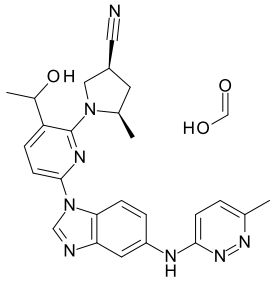
Preparado de forma análoga al ejemplo 105, etapa 1, mediante el uso de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (N.° CAS 1260663-13-5, 745,3 mg, 4,3 mmol, 1,1 equiv.) y (3S,5R)-5-metilpirrolidin-3-carbonitrilo (430,0 mg, 3,9 mmol, 1,0 equiv.) para obtener (3S,5R)-1-(3-acetil-6-metil-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (330 mg, 1,36 mmol, 34,75 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 264,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,02 (dd, *J* = 7,2, 10,0 Hz, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H)

Etapa 5: (3S,5R)-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 64, etapa 2, mediante el uso de (3S,5R)-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (670,0 mg, 2,54 mmol, 1,0 equiv.) y N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (572,26 mg, 2,54 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) para obtener (3S,5R)-1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (400 mg, 1,52 mmol, 59,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo después de la separación de los isómeros mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna 75 mm x 30 mm x 3 µm, gradiente 22 – 42 % de CH_3CN en H_2O (con 0,1 % de TFA) durante 7 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min). NO LC-MS ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1,17 (d, *J* = 5,99 Hz, 3 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,61 (d, *J* = 7,95 Hz, 7 H) 3,31 (br d, *J* = 10,15 Hz, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 3,56 (s, 1 H) 4,48 - 4,57 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,64 (br d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 8,35 - 8,38 (m, 1 H) 8,93 - 9,05 (m, 2 H) 10,30 (br s, 1 H).

Etapa 6: (3S,5R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo

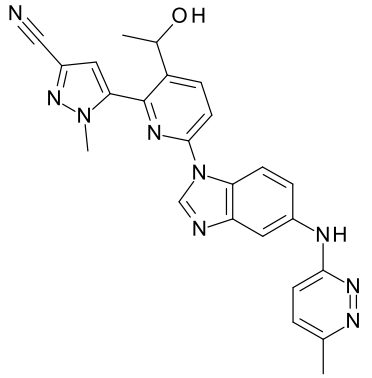


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de (3S,5R)-1-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (70,0 mg, 0,150 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (50,0 mg, 1,32 mmol, 8,5 equiv.) a RT para obtener ácido fórmico;(3S,5R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo (15,3 mg, 0,030 mmol, 20,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 455,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H

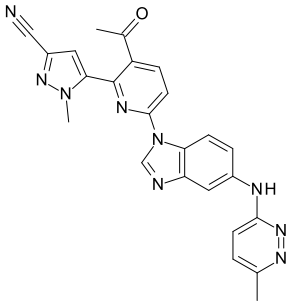
RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,21 - 8,05 (m, 3H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,25 - 5,16 (m, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,04 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 3,29 (br s, 1H), 2,71 (dd, J = 6,8, 12,5 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H).

Ejemplo 255

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo

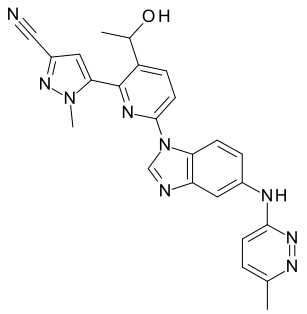


Etapa 1: 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (50,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-3-carbonitrilo (46,14 mg, 0,200 mmol, 1,5 equiv.) para obtener 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo (15 mg, 0,030 mmol, 24,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 450,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

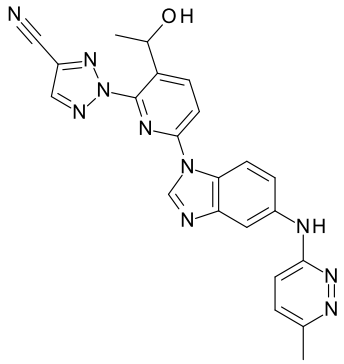
Etapa 2: 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 5-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo (15,0 mg, 0,030 mmol, 1,0 equiv.) a -78 °C para obtener 5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo (11,7 mg, 0,030 mmol, 74,39 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 452,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,95 - 9,08 (m, 1 H) 8,30 - 8,35 (m, 1 H) 8,11 - 8,19 (m, 2 H) 7,97 - 8,02 (m, 1 H) 7,79 - 7,84 (m, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,00 - 7,03 (m, 1 H) 4,83 - 4,86 (m, 1 H) 3,83 - 3,87 (m, 3 H) 2,55 - 2,60 (m, 3 H) 1,34 - 1,39 (m, 3 H).

Ejemplo 256

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo

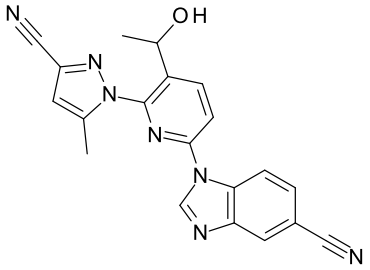


El ejemplo 256 se preparó de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 2-[3-acetil-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo (20,0 mg, 0,050 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 253, etapa 1) y $NaBH_4$ (6,0

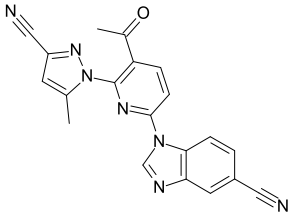
mg, 0,160 mmol, 3,5 equiv.) en MeOH/DCM para obtener 2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo (13,7 mg, 0,030 mmol, 68,19 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 439,2[M+H]$^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,23 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 8,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,34 - 8,25 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,59 (br s, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 263

1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-carbonitrilo



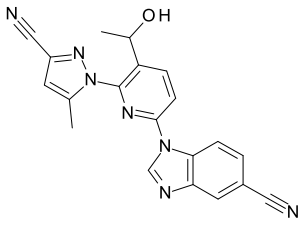
Etapa 1: 1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-carbonitrilo



1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (30 mg, 0,071 mmol, 1 equiv.) se suspendió en 1,4-dioxano (1 ml) y (2S)-pirrolidin-2-carbonitrilo;clorhidrato (10,39 mg, 0,078 mmol, 1,1 equiv.), se agregaron agua (33,49 mg, 33,49 µl, 1,86 mmol, 26 equiv.) y Cs_2CO_3 (69,61 mg, 0,214 mmol, 3,0 equiv.) a rt. La mezcla de reacción se desgasificó con argón antes de agregar QPhosPd(crotil)Cl (5,17 mg, 0,006 mmol, 0,08 equiv.). El vial se cerró y se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron hasta secarse. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 – 5 % de MeOH en DCM) para obtener 1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-

carbonitrilo (17,4 mg, 64,5 %) como un sólido rosado. LC-MS: m/z = 368,1258 $[M+H]^+$, ESI pos.

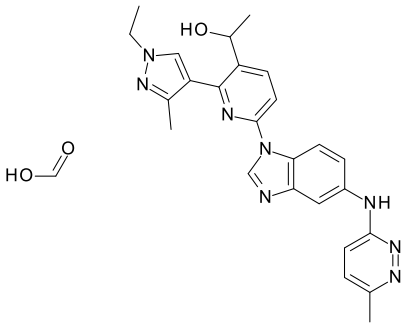
Etapa 2: 1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-carbonitrilo



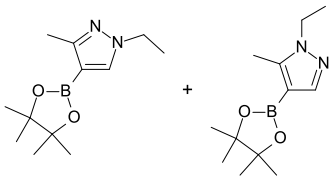
Preparado de forma análoga al ejemplo 55, etapa 3, mediante el uso de 1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-carbonitrilo (15 mg, 0,041 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (3,09 mg, 0,082 mmol, 2,0 equiv.) en THF/^{i}PrOH (1:1) a RT para obtener el compuesto del título 1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-carbonitrilo (10,2 mg, 67,6 %) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 370,20 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 264

1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

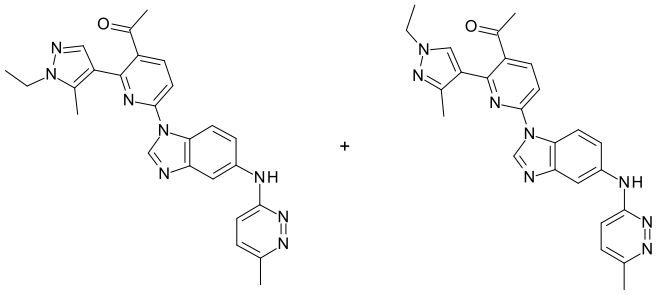


Etapa 1: 1-etil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-etil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



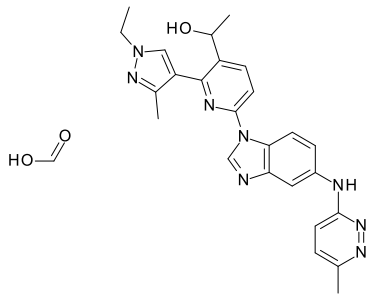
Una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500,0 mg, 2,4 mmol, 1,0 equiv.), yodoetano (0,38 ml, 4,81 mmol, 2,0 equiv.), Cs_2CO_3 (1,57 mg, 4,81 mmol, 2,0 equiv.) y CH_3CN (10 ml) se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el licor madre se concentró a presión reducida para obtener una mezcla 1:1 de 1-etil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-etil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (560 mg, 2,38 mmol, 98,8 % de rendimiento) como una goma blanca. LC-MS: m/z = 237,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-(1-etil-5-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (120,0 mg, 0,320 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 76, etapa 2) y 1-etil-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol para obtener una mezcla de 1-[2-(1-etil-5-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (60 mg, 0,14 mmol, 41,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 453,0 $[M+H]^+$, ESI pos.

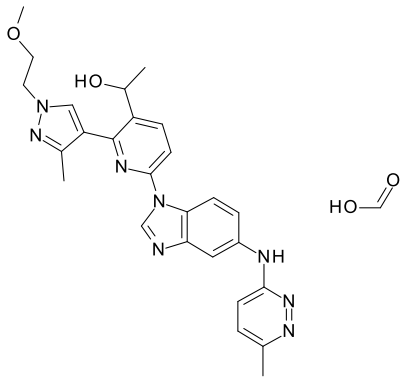
Etapa 3: 1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



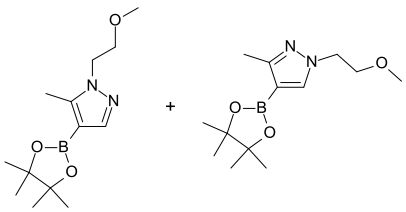
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (12,61 mg, 0,330 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (18,2 mg, 0,040 mmol, 54,2 % de rendimiento) después de la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, gradiente 10 – 30 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 10 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min, 1 inyección). LC-MS: m/z = 455,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 265

1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

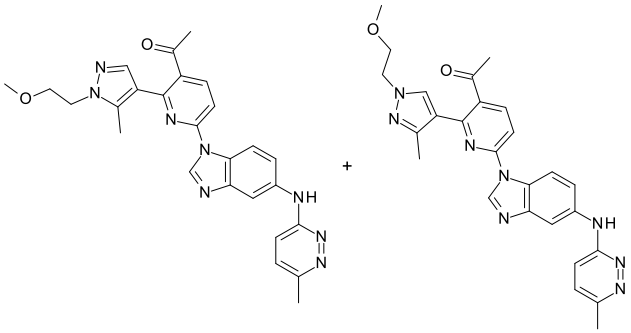


Etapa 1: 1-(2-metoxietil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2-metoxietil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



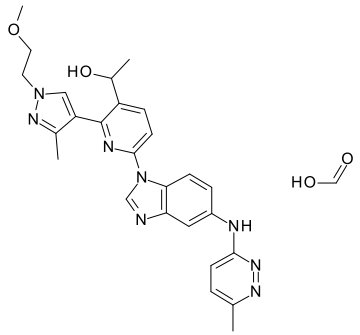
Una mezcla de Cs_2CO_3 (1,57 g, 4,81 mmol, 2,0 equiv.), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500,0 mg, 2,4 mmol, 1,0 equiv.), 2-bromoetil metiléter (0,25 ml, 2,64 mmol, 1,1 equiv.) y CH_3CN (10 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el licor filtrado se concentró a presión reducida para obtener una mezcla 1:1 de 1-(2-metoxietil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2-metoxietil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (600 mg, 2,26 mmol, 93,8 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: m/z = 267,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-[1-(2-metoxietil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (150,0 mg, 0,400 mmol, 1,0 equiv., preparada en el ejemplo 76, etapa 2) y 1-(2-metoxietil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (158,07 mg, 0,590 mmol, 1,5 equiv.) para obtener una mezcla 1:1 de 1-[2-[1-(2-metoxietil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (80 mg, 0,16 mmol, 41,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 483,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

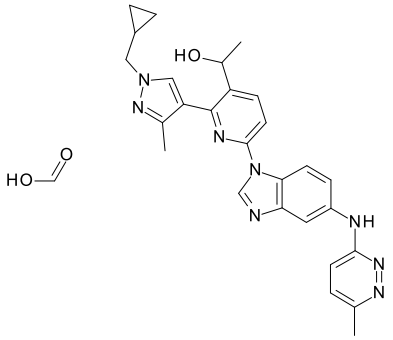
Etapa 3: 1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



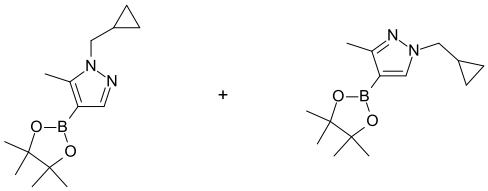
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30,0 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (11,82 mg, 0,310 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (20,6 mg, 0,040 mmol, 68,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 150 mm x 25 mm, 10 µm, gradiente 20 – 40 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 25 ml/min). LC-MS: m/z = 485,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,81 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,14 - 5,03 (m, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 266

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

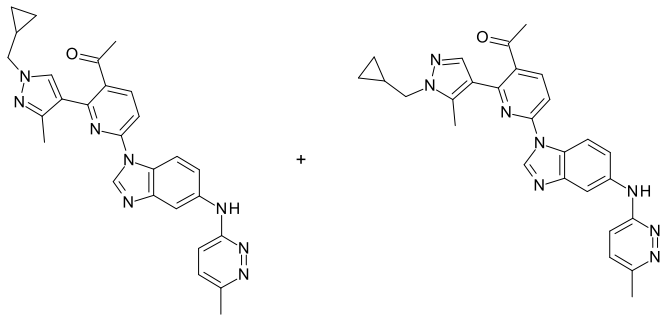


Etapa 1: 1-(ciclopropilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(ciclopropilmetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



Una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500,0 mg, 2,4 mmol, 1,0 equiv.), (bromometil)ciclopropano (0,26 ml, 2,64 mmol, 1,1 equiv.) y Cs_2CO_3 (1,57 mg, 4,81 mmol, 2 equiv.) en CH_3CN (10 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el licor madre se concentró a presión reducida para obtener una mezcla 2:1 de 1-(ciclopropilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(ciclopropilmetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (600 mg, 2,28 mmol, 95,4 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS: m/z = 263,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,76 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 2,50 - 2,43 (m, 7H), 1,33 - 1,30 (m, 25H), 0,70 - 0,62 (m, 3H), 0,61 - 0,51 (m, 2H), 0,45 - 0,34 (m, 4H).

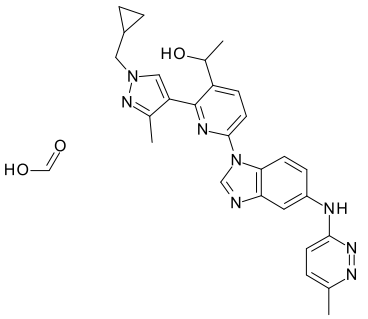
Etapa 2: 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-(ciclopropilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (249,1 mg, 0,950 mmol, 3,0 equiv.) y 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (120,0 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) para obtener una mezcla 2:1 de 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-

il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (69 mg, 0,15 mmol, 45,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 479,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

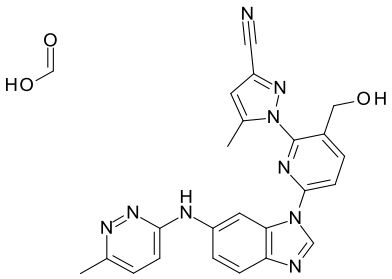
Etapa 3: 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



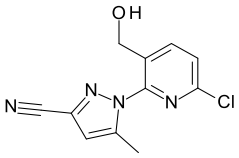
Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (30,0 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (2 ml) y $NaBH_4$ (11,92 mg, 0,310 mmol, 5 equiv.) para obtener 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (20,6 mg, 0,040 mmol, 68,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo después de la purificación mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, gradiente 20 – 40 % de CH_3CN en H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico) durante 10 min, luego 100 % de CH_3CN (2 min), velocidad de flujo 25 ml/min). LC-MS: m/z = 481,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,09 - 5,03 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 0,70 - 0,62 (m, 2H), 0,49 - 0,39 (m, 2H).

Ejemplo 269

5-metil-1-[3-metilol-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

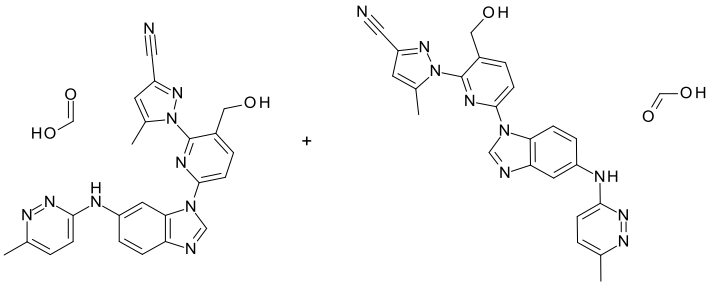


Etapa 1: 1-(6-cloro-3-metilol-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



1-(6-cloro-3-formil-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,405 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 243, etapa 2) se disolvió en MeOH (1 ml). Se agregó $NaBH_4$ (757,49 ug, 0,020 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 minutos. Se agregó agua y el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el compuesto del título (75 mg, 70,7 % de rendimiento) como un polvo blanco liofilizado. LC-MS: m/z = 249,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 5-metil-1-[3-metilol-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico y 5-metil-1-[3-metilol-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico

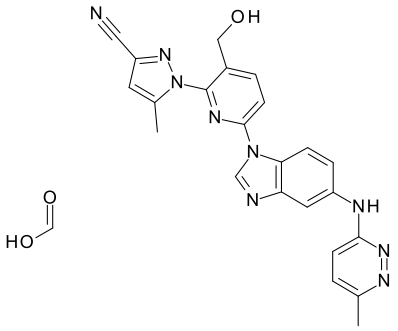


Preparado de forma análoga al ejemplo 65, etapa 2, mediante el uso de 1-(6-cloro-3-metilol-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (75 mg, 0,302 mmol, 1,0 equiv.) y 1H-benzimidazol-5-il-(6-metilpiridazin-3-il)amina (81,52 mg, 0,362 mmol, 1,2 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) para obtener los compuestos del título: 5-metil-1-[3-metilol-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-

carbonitrilo; ácido fórmico (3,0 mg, 2,0 % de rendimiento) y 5-metil-1-[3-metilol-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico (2,0 mg, 1,4 % de rendimiento) como polvos amarillos claros liofilizados. Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 438,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,26 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 5,50 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,42 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 2,39 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 438,3 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,21 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,35 - 8,46 (m, 1 H), 8,31 - 8,41 (m, 2 H), 8,21 - 8,23 (m, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,39 - 7,53 (m, 1 H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,20 (m, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 2,38 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H).

Ejemplo 270

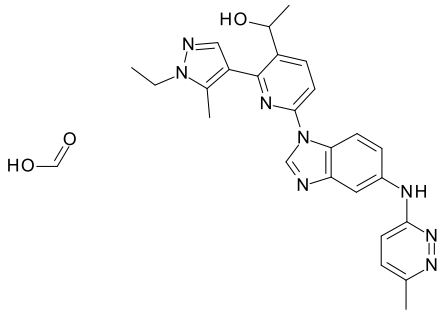
5-metil-1-[3-metilol-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo; ácido fórmico



Preparado de forma análoga al ejemplo 65, etapa 2, mediante el uso de 1-(6-cloro-3-metilol-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (75 mg, 0,302 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 269, etapa 1) y 1H-benzimidazol-5-il-(6-metilpiridazin-3-il)amina (81,52 mg, 0,362 mmol, 1,2 equiv., preparado en el ejemplo 64, intermediario 1) para obtener el compuesto del título (3,0 mg, 2,0 % de rendimiento) (2,0 mg, 1,4 % de rendimiento) como polvos amarillos claros liofilizados. LC-MS: m/z = 438,3 $[M+H]^+$, ESI pos.

Ejemplo 271

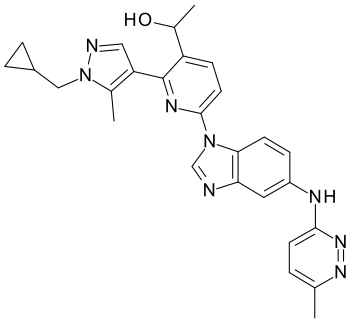
1-[2-(1-etil-5-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-(1-etil-5-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (15,0 mg, 0,030 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 264, etapa 2) y $NaBH_4$ (6,3 mg, 0,170 mmol, 5,0 equiv.) para obtener el compuesto del título (6,9 mg, 45,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 455,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,82 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,20 - 8,11 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,50 - 1,44 (m, 6H).

Ejemplo 272

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

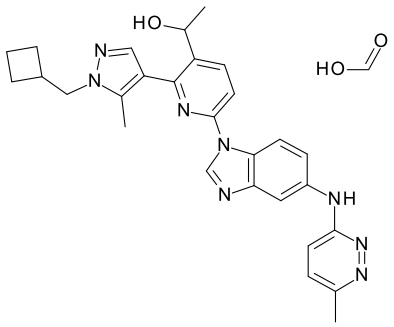


Preparado de forma análoga al ejemplo 53, etapa 4, mediante el uso de 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (15,0 mg, 0,030 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 266, etapa 2) y $NaBH_4$ (5,96 mg, 0,160 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (9,2 mg, 0,020 mmol, 61,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 481,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,83 (s, 1H), 8,29 (d, *J* =

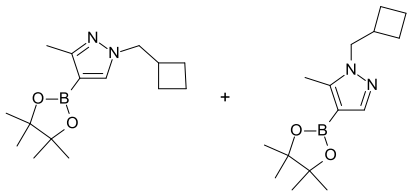
8,4 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,40 - 1,26 (m, 1H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,50 - 0,42 (m, 2H).

Ejemplo 273

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico

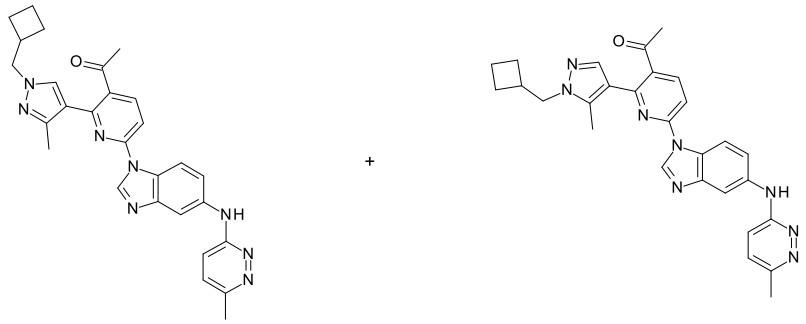


Etapa 1: 1-(ciclobutilmetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(ciclobutilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol



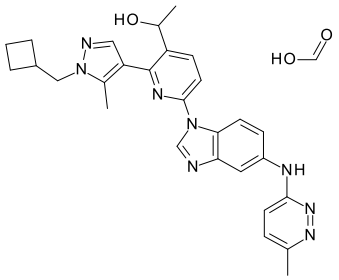
Preparado de forma análoga al ejemplo 264, etapa 1, mediante el uso de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500,0 mg, 2,4 mmol, 1,0 equiv.) y (bromometil)ciclobutano (393,94 mg, 2,64 mmol, 1,1 equiv.) para obtener una mezcla 1:1 de 1-(ciclobutilmetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(ciclobutilmetil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (590 mg, 1,07 mmol, 88,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 277,2 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 2: 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona



Preparado de forma análoga al ejemplo 143, etapa 2, mediante el uso de 1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (150,0 mg, 0,400 mmol, 1,0 equiv., preparada en el ejemplo 76, etapa 2) y 1-(ciclobutilmetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (328,07 mg, 1,19 mmol, 3,0 equiv.), para obtener 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (35 mg, 17,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (25 mg, 12,8 % de rendimiento) como un sólido naranja después de la separación mediante SFC (Chiralpak AS-3 250 mm x 30 mm, 10 µm, MeOH (con 0,1 % de hidróxido de amonio)). Regioisómero 1: LC-MS: m/z = 493,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 4H). Regioisómero 2: LC-MS: m/z = 493,1 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 4H).

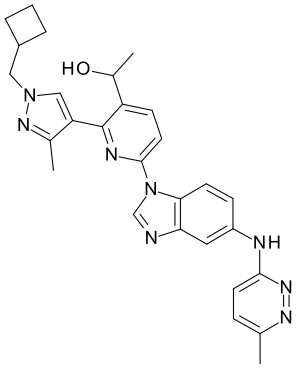
Etapa 3: 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico



Preparado de forma análoga al ejemplo 55, etapa 5, mediante el uso de 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (25,0 mg, 0,050 mmol, 1,0 equiv.) y $NaBH_4$ (9,6 mg, 0,250 mmol, 5,0 equiv.) para obtener 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; ácido fórmico (23,3 mg, 0,040 mmol, 84,92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 495,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,83 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,09 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,90 (td, *J* = 7,6, 14,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 4H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 274

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol

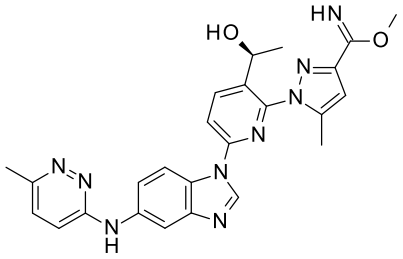


Preparado de forma análoga al ejemplo 55, etapa 5, mediante el uso de 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (33,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv., preparado en el ejemplo 273, etapa 2) para obtener 1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol (20,8 mg, 0,040 mmol, 61,5 % de rendimiento)

como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 495,0 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,04 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,89 (td, *J* = 7,5, 15,2 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 4H), 1,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 276

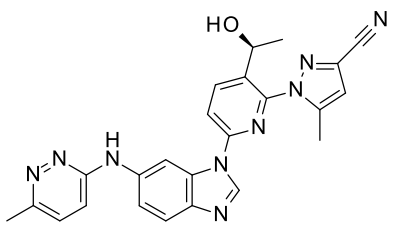
Metiléster de ácido 1-[3-[(1S)-1-hidroxietil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carboximídico



El ejemplo 276 se aisló como un subproducto durante la purificación del ejemplo 109 y el ejemplo 110 (22 mg, 6 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS: m/z = 484,2 $[M+H]^+$, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 - 8,24 (m, 1 H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1 H), 7,12 - 7,15 (m, 1 H), 7,06 - 7,09 (m, 1 H), 6,96 (br d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,90 (q, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 3,98 - 4,21 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H), 1,51 - 1,53 (m, 3 H).

Ejemplo 280

1-[3-[(1S)-1-hidroxietil]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

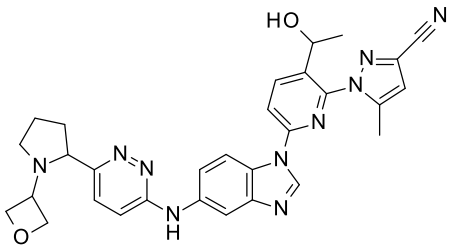


El ejemplo 280 se aisló como un regioisómero durante la preparación del ejemplo 109 y el ejemplo 110 (28 mg, 7 % de rendimiento) como un polvo blanco. LC-MS: m/z = 452,3

$[M+H]^+$, ESI pos. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,50 (s, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 7,2 Hz, 2 H), 7,19 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 4,84 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,44 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H), 1,47 - 1,53 (m, 4 H), 1,23 - 1,26 (m, 1 H).

Ejemplo 304

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo



Etapa 1: ter-butil 2-(6-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato

Un vial de 15 ml secado en horno equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 6-yodopiridazin-3-amina (1,00 g, 4,52 mmol, 1,0 eq.), ácido 1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,27 g, 5,88 mmol, 1,3 eq.), $Ir[dF(CF_3)ppy]2(dtbpy)(PF_6)$ (51 mg, 0,05 mmol, 0,01 eq.), $NiCl_2$.dtbbpy (90 mg, 0,23 mmol, 0,05 eq.) y Cs_2CO_3 (2,21 g, 6,79 mmol, 1,5 eq.) en DMA (40 ml). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 10 minutos, luego, se irradió con dos lámparas LED azules de 34 W (aproximadamente a 7 cm de la fuente de luz para mantener la temperatura de reacción a 25 °C) durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge 150 mm x 25 mm x 5 µm, agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN) para obtener ter-butil 2-(6-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato (120 mg, 0,45 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 265,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: ter-butil 2-[6-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]piridazin-3-il]pirrolidin-1-carboxilato

A una solución de ter-butil 2-(6-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato (69 mg, 0,26 mmol, 1,1 eq.) y 1-[3-acetil-6-(5-bromobenzimidazol-1-il)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-

carbonitrilo (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq., preparado en el ejemplo 65, etapa 1) en 1,4-dioxano (8 ml) se agregó Cs_2CO_3 (232 mg, 0,71 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 minutos y se agregó [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf (19 mg, 0,02 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH 10:1) para obtener ter-butil 2-[6-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]piridazin-3-il]pirrolidin-1-carboxilato (110 mg, 0,18 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 605,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 1-[3-acetil-6-[5-[(6-pirrolidin-2-ilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de ter-butil 2-[6-[[1-[5-acetil-6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]piridazin-3-il]pirrolidin-1-carboxilato (30 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) se agregó HCl (4 M en dioxano) (0,8 ml). La mezcla se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, agua con FA-ACN) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[(6-pirrolidin-2-ilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 505,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 4: 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

Una solución de $NaBH_3CN$ (9 mg, 0,14 mmol, 3,02 eq.) y 3-oxetanona (11 mg, 0,15 mmol, 3,16 eq.) en MeOH (2 ml) se agitó a 30 °C durante 0,5 hora. Se agregó 1-[3-acetil-6-[5-[(6-pirrolidin-2-ilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;clorhidrato (25 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH 10:1) para obtener 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil pirazol-3-carbonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 561,2 [M+H]+, ESI pos.

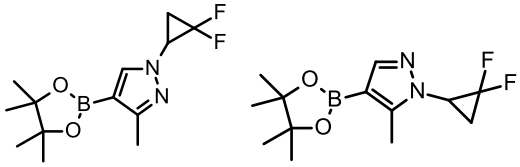
Etapa 5: 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo

A una solución de 1-[3-acetil-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (20 mg, 0,04 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2,5 ml) se agregó borohidruro de sodio (4 mg, 0,11 mmol, 3,0 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi C18 150 mm x 25 mm x 10 µm, agua con FA-ACN) para obtener 1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (5 mg, 0,01 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 563,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 9,22 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 2H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 6,91 - 6,89 (m, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,71 - 4,67 (m, 1H), 4,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 2,93 - 2,65 (m, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 5H), 2,13 - 1,98 (m, 4H), 1,45 - 1,42 (m, 3H).

Ejemplos 277-279, 281, 283-285, 289, 313, 315, 316, 332, 335, 346, 349, 356, 363, 386, 396, 399

De forma análoga al ejemplo 76, los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante el uso de los bloques de construcción **A.X (A.1 a A.20)** y **B.X (B.1 a B.3)** respectivos de la etapa 3.

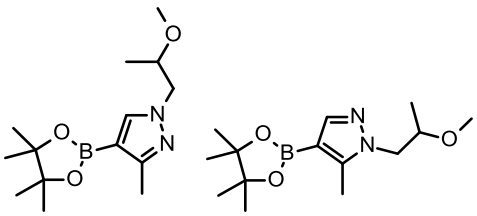
Bloque de construcción A.1: *1-(2,2-difluorociclopropil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2,2-difluorociclopropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*



Una mezcla de 2-bromo-1,1-difluoro-ciclopropano (151 mg, 0,96 mmol, 2,0 equiv.), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,48 mmol, 1,0 equiv.), Cs_2CO_3 (313 mg, 0,96 mmol, 2,0 equiv.) y DMF (2 ml) se agitó a 120 °C durante

12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAC (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener una mezcla de 1-(2,2-difluorociclopropil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2,2-difluorociclopropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (120 mg, 0,42 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 284,8 [M+H]+, ESI pos.

Bloques de construcción A.2 y A.3: *1-(2-metoxipropil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2-metoxipropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*



Etapa 1: 1-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)propan-2-ol y 1-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)propan-2-ol

A una solución de 4-bromo-3-metilpirazol (4,0 g, 24,84 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (50 ml) se agregaron 1-cloro-2-propanol (3,52 g, 37,27 mmol, 1,5 equiv.) y Cs_2CO_3 (16,19 g, 49,69 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de 1-(4-bromo-5-metil-pirazol-1-il)propan-2-ol y 1-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)propan-2-ol (5,0 g, 22,82 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 219,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 4-bromo-1-(2-metoxipropil)-5-metil-pirazol y 4-bromo-1-(2-metoxipropil)-3-metil-pirazol

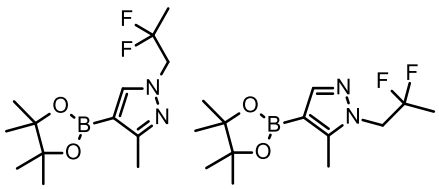
A una solución de 1-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)propan-2-ol (1,0 g, 4,56 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se agregó NaH (365 mg, 9,13 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó yodometano (1,42 ml, 22,82 mmol, 5,0

equiv.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de 4-bromo-1-(2-metoxipropil)-5-metil-pirazol y 4-bromo-1-(2-metoxipropil)-3-metil-pirazol (1,2 g, 5,15 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 235,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 1-(2-metoxipropil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2-metoxipropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

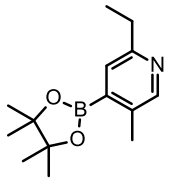
A una solución de bis(pinacolato)diboro (2,72 g, 10,72 mmol, 2,5 equiv.) y una mezcla de 4-bromo-1-(2-metoxipropil)-5-metil-pirazol y 4-bromo-1-(2-metoxipropil)-3-metil-pirazol (1,0 g, 4,29 mmol, 1,0 equiv.) en di(etilenglicol)dimetiléter (10 ml) se agregó triciclohexilfosfina (241 mg, 0,86 mmol, 0,2 equiv.) y agua (0,050 ml). La mezcla se burbujeó con N_2 durante alrededor de 10 minutos. Se agregó $Pd(II)(OAc)_2$ (1,5 mg, 0,010 mmol, 0,10 equiv.) y la mezcla se agitó en N_2 a 100 °C durante 3 horas. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener una mezcla de 1-(2-metoxipropil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2-metoxipropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (880 mg, 3,14 mmol, 36 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: m/z = 281,3 [M+H]+, ESI pos.

Bloques de construcción A.4 y A.6: *1-(2,2-difluoropropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2,2-difluoropropil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*



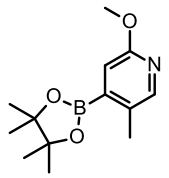
Los bloques de construcción **A.4** y **A.6** se sintetizaron de forma análoga al bloque de construcción **A.1** mediante el uso de 2,2-difluoropropil trifluorometansulfonato para obtener una mezcla de 1-(2,2-difluoropropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol y 1-(2,2-difluoropropil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 287,2 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción A.5: *2-etil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina*



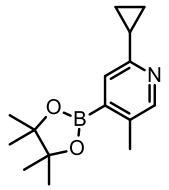
CAS: 2223045-66-5

Bloque de construcción A.7: *2-metoxi-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina*



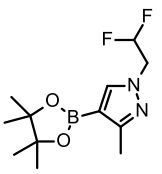
CAS: 2246720-33-0

Bloque de construcción A.8: *2-ciclopropil-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina*



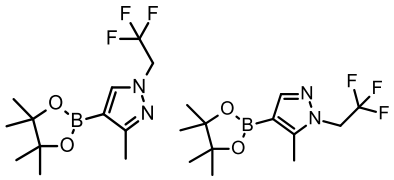
CAS: 2223028-93-9

Bloque de construcción A.9: *1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*



El bloque de construcción **A.9** se sintetizó de forma análoga al bloque de construcción **A.1** mediante el uso de 2,2-difluoroetil trifluorometansulfonato para obtener 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol. LC-MS: m/z = 273,4 [M+H]+, ESI pos.

Bloques de construcción A.10 y A.11: *3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol*



Etapa 1: 4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol y 4-bromo-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol

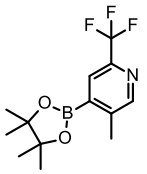
Una mezcla de 4-bromo-3-metilpirazol (15,0 g, 93,17 mmol, 1,0 equiv.), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (22,71 g, 97,83 mmol, 1,05 equiv.) y Cs_2CO_3 (25,33 g, 186,34 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (150 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener una mezcla de 4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol y 4-bromo-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (19,5 g, 80,24 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 242,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol

A una mezcla de 4-bromo-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol y 4-bromo-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (11,0 g, 45,26 mmol, 1,0 equiv.), KOAc (8,88 g, 90,53 mmol, 2,0 equiv.) y bis(pinacolato)diboro (13,79 g, 54,32 mmol, 1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (200 ml) se agregó $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3,7 g, 4,53 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-

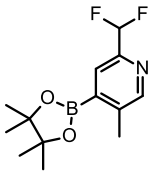
trifluoroetil)pirazol y 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (9,0 g, 31 mmol, 69 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS: m/z = 291,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción A.12: *5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina*



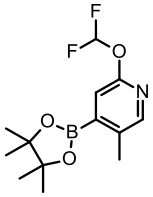
CAS: 2170501-97-8

Bloque de construcción A.13: *2-(difluorometil)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina*



CAS: 2632985-01-2

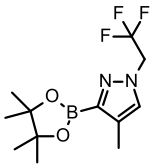
Bloque de construcción A.14: *2-(difluorometoxi)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina*



Una mezcla de 4-bromo-2-(difluorometoxi)-5-metil-piridina (1805592-30-6) (400 mg, 1,68 mmol, 1,0 equiv.), bis(pinacolato)diboro (1707 mg, 6,72 mmol, 4,0 equiv.), KOAc (330 mg, 3,36 mmol, 2,0 equiv.) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (137 mg, 0,17 mmol, 0,1 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10-50 % de EtOAc en éter de

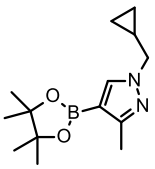
petróleo) para obtener 2-(difluorometoxi)-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (433 mg, 1,52 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 286,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción A.15: *4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol*



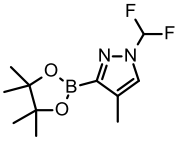
El bloque de construcción **A.15** se sintetizó de forma análoga al bloque de construcción **A.10** y **A.11** mediante el uso de 3-bromo-4-metil-1H-pirazol en la etapa 1 para obtener 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol. LC-MS: m/z = 209,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción A.16: *1-(ciclopropilmetil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*



CAS: 1353003-17-4

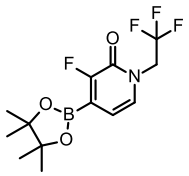
Bloque de construcción A.17: *1-(difluorometil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*



A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,4 mmol, 1,0 equiv.) y dietil(bromodifluorometil)fosfonato (1,28 g, 4,81 mmol, 2,0 equiv.) en ACN (10 ml) se agregó KF (419 mg, 7,21 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró. El filtrado se

lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 1-(difluorometil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (120 mg, 0,46 mmol, 17 % de rendimiento) como una goma marrón que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,61 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

Bloque de construcción A.18: *3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona*



Etapa 1: 4-bromo-3-fluoro-1H-piridin-2-ona

Una mezcla de 4-bromo-2,3-difluoro-piridina (5,0 g, 25,78 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético (50 ml) y H_2O (25 ml) se agitó a 110 °C durante 32 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener 4-bromo-3-fluoro-1H-piridin-2-ona (4,76 g, 24,79 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 191,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 4-bromo-3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona

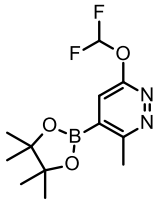
A una solución de 4-bromo-3-fluoro-1H-piridin-2-ona (4,76 g, 24,79 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml) se agregó por goteo LiHMDS (1 M en THF) (49,6 ml, 49,59 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C en N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora en N_2. Se agregó 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (11,51 g, 49,59 mmol, 2,0 equiv.) en THF (50 ml) por goteo y la mezcla se calentó hasta RT durante 30 minutos. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 16 horas más. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 40 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-bromo-3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona (5,95 g, 21,71 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 275,8 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,01 (br d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,40 (dd, *J* = 5,6, 7,5 Hz, 2H),

4,63 (q, *J* = 8,4 Hz, 4H).

Etapa 3: 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona

A una solución de 4-bromo-3-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona (2,0 g, 7,3 mmol, 1,0 equiv.) y bis(pinacolato)diboro (3,71 g, 14,6 mmol, 2,0 equiv.) en DMSO (20 ml) se agregó Pd(dppf)Cl_2 (533 mg, 0,73 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 10 minutos. Se agregó KOAc (1,43 g, 14,6 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en N_2. La mezcla se enfrió y se vertió en agua (100 ml). El precipitado marrón se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 50 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona (1,4 g, 4,36 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 240,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 4,6, 7,0 Hz, 1H), 4,64 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H).

Bloque de construcción A.19: *6-(difluorometoxi)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina*



Etapa 1: 3,4-dicloro-6-(difluorometoxi)piridazina

A una solución de 3,4-dicloro-1H-piridazin-6-ona (9,0 g, 54,55 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (100 ml) se agregó ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (19,43 g, 109,1 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas para obtener una suspensión blanca. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 3,4-dicloro-6-(difluorometoxi)piridazina (2,7 g, 12,56 mmol, 23 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z = 215,1 [M+H]+, ESI pos.

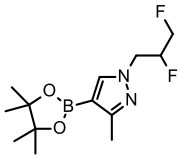
Etapa 2: 4-cloro-6-(difluorometoxi)-3-metil-piridazina

A una solución de 3,4-dicloro-6-(difluorometoxi)piridazina (1,7 g, 7,91 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se agregaron Na_2CO_3 (2,5 g, 23,59 mmol, 2,98 equiv.), trimetilboroxina (2,0 g, 7,97 mmol, 1,01 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2•DCM (645 mg, 0,79 mmol, 0,1 equiv.) y H_2O (2 ml). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en N_2 durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en agitación en NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-cloro-6-(difluorometoxi)-3-metil-piridazina (1,3 g, 6,68 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 195,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 6-(difluorometoxi)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina

A una solución de 4-cloro-6-(difluorometoxi)-3-metil-piridazina (100 mg, 0,51 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (1 ml) se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (47 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (196 mg, 0,77 mmol, 1,5 equiv.), Xphos (49 mg, 0,1 mmol, 0,2 equiv.) y KOAc (152 mg, 1,55 mmol, 3,0 equiv.) a 20 °C. La mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas en N_2. Se agregó tiourea en resina (100 mg) y la mezcla se agitó a RT durante 5 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener 6-(difluorometoxi)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (100,0 mg, 0,35 mmol, 68,01 % de rendimiento) como un líquido sólido que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 205,1 [M+H]+ (ácido borónico), ESI pos.

Bloque de construcción A.20: *1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol*



Etapa 1: 4-bromo-3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)pirazol

A una solución de 4-bromo-3-metilpirazol (5,0 g, 31,06 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (100 ml)

se agregaron 2-(bromometil)oxirano (4,25 g, 31,06 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (12,88 g, 93,17 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se filtró y el filtrado se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-bromo-3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)pirazol (4,5 g, 20,73 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 217,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 3-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-2-fluoro-propan-1-ol

A una solución de 4-bromo-3-metil-1-(oxiran-2-ilmetil)pirazol (500 mg, 2,3 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5 ml) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (25,34 ml, 25,34 mmol, 11,0 equiv.) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 3-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-2-fluoro-propan-1-ol (400 mg, 1,69 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 237,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 4-bromo-1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-pirazol

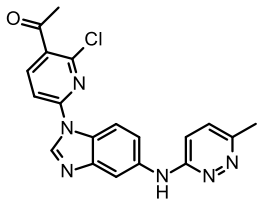
A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-pirazol-1-il)-2-fluoro-propan-1-ol (2,6 g, 10,97 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (40 ml) se agregó DAST (3,62 ml, 27,42 mmol, 2,5 equiv.) por goteo a 0 °C en N_2. La mezcla se calentó hasta RT y se agitó durante 5 minutos. Se agregó piridina (3,0 ml, 37,09 mmol, 3,38 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta RT, se vertió en $NaHCO_3$ saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 nl), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 150 x 40 mm x 15 µm, agua con FA-ACN) para obtener 4-bromo-1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-pirazol (1,4 g, 5,86 mmol, 53,4 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: m/z = 239,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,57 - 7,39 (m, 1H), 5,19 - 4,89 (m, 1H), 4,85 - 4,34 (m, 4H), 2,39 - 2,21 (m, 3H).

Etapa 4: 1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

A una solución de 4-bromo-1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-pirazol (1,00 g, 4,18 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (40 ml) se agregaron bis(pinacolato)diboro (2,124 g, 8,37 mmol,

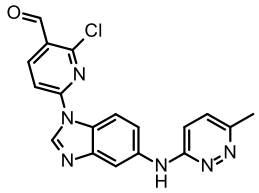
2,0 equiv.), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio(II) (344 mg, 0,42 mmol, 0,1 equiv.) y KOAc (1,232 g, 12,55 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 150 x 40 mm x 15 µm, agua con FA-ACN) para obtener 1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (270 mg, 0,94 mmol, 14 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 287,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción B.1: *1-[2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona*



El bloque de construcción B.1 se preparó en el ejemplo 76, etapa 2.

Bloque de construcción B.2: *2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carbaldehído*



Etapa 1: 2,6-dicloro-3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina

En un matraz de tres cuello de 250 ml equipado con una trampa de Dean-Stark, un enfriador intensivo y un termómetro, 2,6-dicloronicotinaldehído (3,75 g, 19,2 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en tolueno (100 ml). Luego, se agregaron etan-1,2-diol (1,8 g, 1,6 ml, 28,7 mmol, 1,5 equiv.) y pTsOH (91,1 mg, 479 µmol, 0,025 eq.). La solución naranja se calentó a reflujo durante la noche con extracción azeotrópica de H_2O mediante trampa de Dean-Stark. Una vez que la mezcla se haya enfriado, se concentró al vacío. El material residual se diluyó con EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó y

se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash mediante el uso de 0 – 50 % de EtOAc en heptano como eluyente. El compuesto del título 2,6-dicloro-3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (3,85 g, 91,3 %) se obtuvo como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z = 220,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

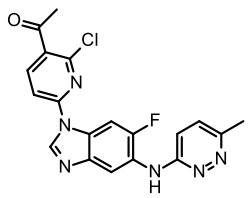
Etapa 2: 1-[6-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]-N-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-5-amina

Una mezcla de N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (5,12 g, 22,72 mmol, 1,0 eq.), 2,6-dicloro-3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (5,0 g, 22,72 mmol, 1,0 equiv.), K_2CO_3 (6,28 g, 45,44 mmol, 2,0 equiv.) y DMSO (50 ml) se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash mediante el uso de 10 % de MeOH en DCM como eluyente para obtener 1-[6-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]-N-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-5-amina (1,0 g, 10,8 %) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 409,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

Etapa 4: 2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carbaldehído

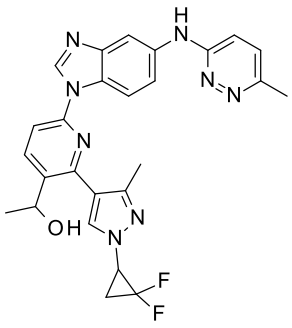
A una solución de 1-[6-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]-N-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-5-amina (600 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) en HCl\dioxano (8,0 ml, 32,0 mmol, 21,8 eq.) se agregó HCl (8,0 ml, 48,0 mmol, 32,71 equiv.) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se disolvió con H_2O y se liofilizó para obtener 2-cloro-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (530,0 mg, 99,0 %) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 365,1 $[M+H]^+$, ESI pos.

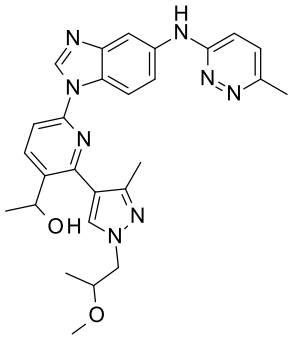
Bloque de construcción B.3: *1-[2-cloro-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona*

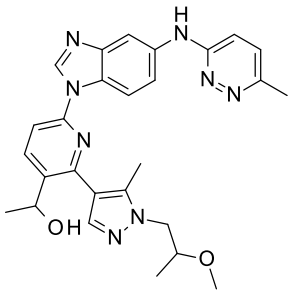


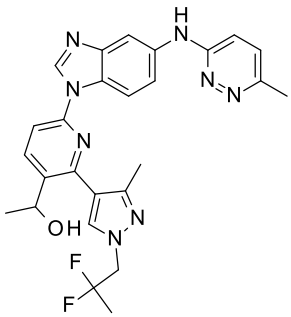
Una mezcla de 6-fluoro-N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (ejemplo 93,

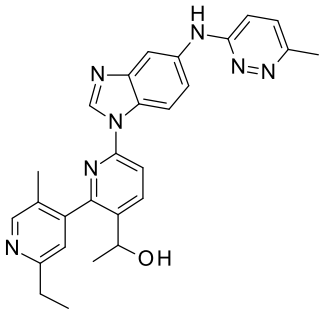
etapa 2) (1,70 g, 6,99 mmol, 1,0 equiv.), 1-(2,6-dicloro-3-piridil)etanona (1,33 g, 6,99 mmol, 1,0 equiv.) y DIEA (3,64 l, 20,97 mmol, 3,0 equiv.) en DMSO (15 ml) se agitó a 130 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se agregó agua (100 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Ultimate XB-SiOH 250 mm x 70 mm x 10 µm; gradiente: de 10 % a 55 % de EtOH en hexano) para obtener el producto 1-[2-cloro-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanona (1,19 g, 3,01 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 397,2 $[M+H]^+$, ESI pos. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,14 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,54 (br s, 3H).

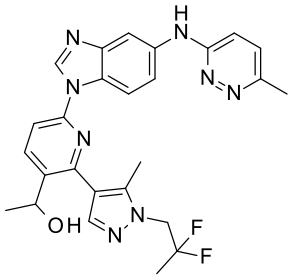
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	Análisis
277		1-[2-[1-(2,2-difluorociclopropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.1 y B.1	LC-MS: m/z = 503,0 [M+H]+, ESI pos. 1H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,83 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,08 - 5,00 (m, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,39 - 2,22 (m, 5H), 1,51 - 1,42 (m, 3H).

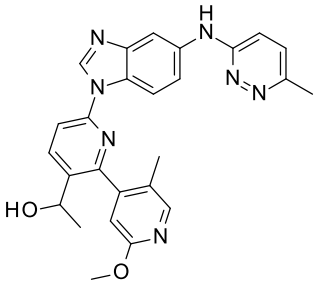
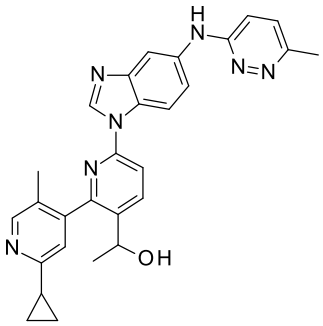
278		1-[2-[1-(2-metoxipropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.2 y B.1	LC-MS: m/z = 499,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,82 (s, 1H), 8,32 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (dd, *J* = 5,1, 6,2 Hz, 3H), 1,19 (dd, *J* = 3,9, 6,2 Hz, 3H).

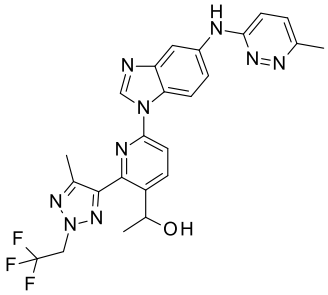
279		1-[2-[1-(2-metoxipropil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.3 y B.1	LC-MS: m/z = 499,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,10 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,82 (ddd, *J* = 4,4, 6,3, 7,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

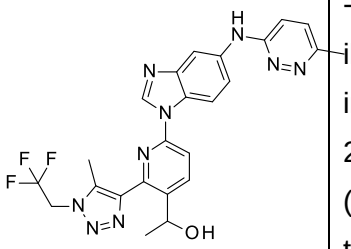
281		1-[2-[1-(2,2-difluoropropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.4 y B.1	LC-MS: m/z = 505,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,83 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,67 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

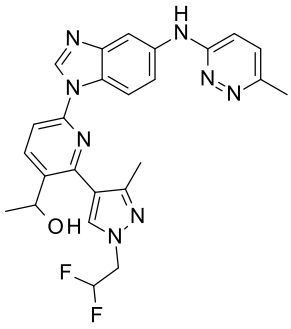
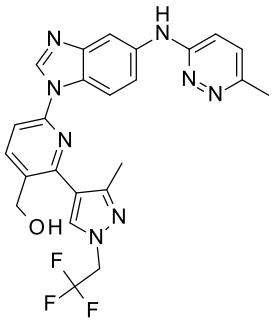
283		1-[2-(2-etil-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.5 y B.1	LC-MS: m/z = 466,3 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,65 (br s, 1H), 2,87 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 - 1,31 (m, 6H).

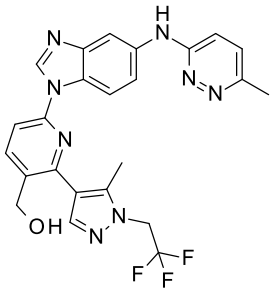
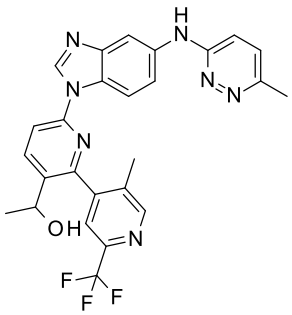
284		1-[2-[1-(2,2-difluoropropil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.6 y B.1	LC-MS: m/z = 505,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,83 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,71 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

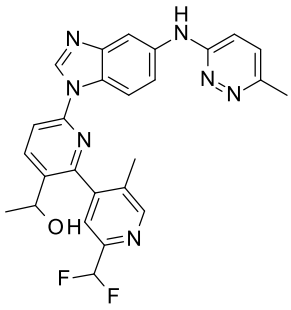
285		1-[2-(2-metoxi-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.7 y B.1	LC-MS: m/z = 468,3 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,87 - 8,84 (m, 1H), 8,41 - 8,30 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 2H), 8,01 - 7,86 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,97 - 4,92 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,39 - 1,34 (m, 3H).
289		1-[2-(2-ciclopropil-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.8 y B.1	LC-MS: m/z = 478,3 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,85 (s, 1H), 8,40 - 8,34 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,4, 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 4,95 - 4,92 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,16 (s, 4H), 1,39 - 1,31 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 4H).

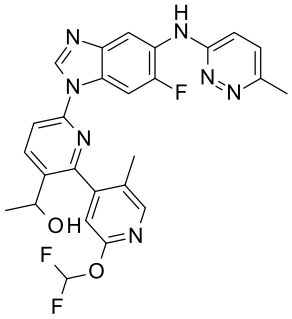
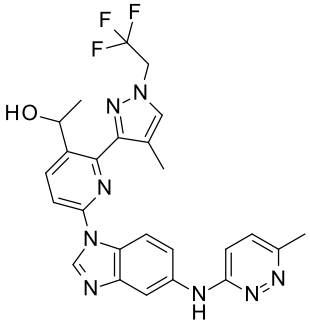
308		1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol	A.21 y B.1	LC-MS: m/z = 510,3 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,85 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,45 - 5,40 (m, 1H), 5,33 - 5,27 (m, 2H), 2,54 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H), 1,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

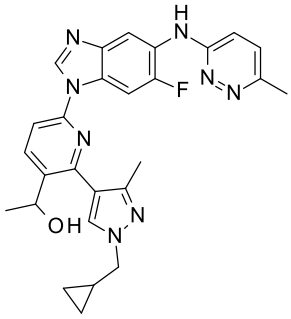
311		1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol	A.21 y B.1	LC-MS: m/z = 510,3 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,87 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 5,41 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

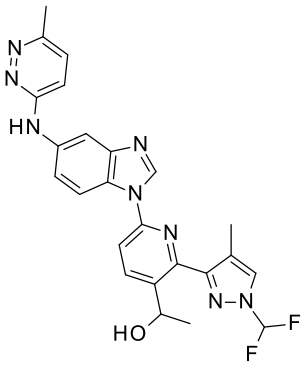
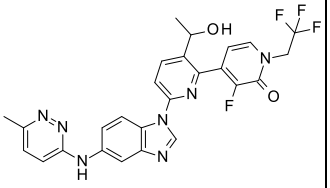
313		1-[2-[1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.9 y B.1	LC-MS: m/z = 491,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,90 - 8,79 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,40 - 6,09 (m, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).
315		[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]metanol	A.10 y B.2	LC-MS: m/z = 495,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,83 (s, 1H), 8,32 - 8,11 (m, 4H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,97 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

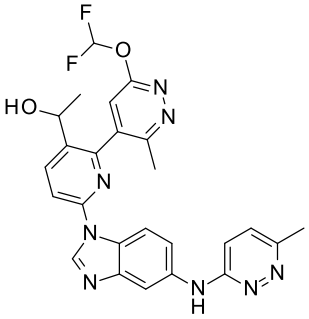
316		[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]metanol	A.11 y B.2	LC-MS: m/z = 495,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,84 (s, 1H), 8,34 - 8,08 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,02 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,52 (d, *J* = 4,4 Hz, 6H).
332		1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-3-piridil]etanol	A.12 y B.1	LC-MS: m/z = 506,4 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,86 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,92 - 4,90 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,37 (br d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

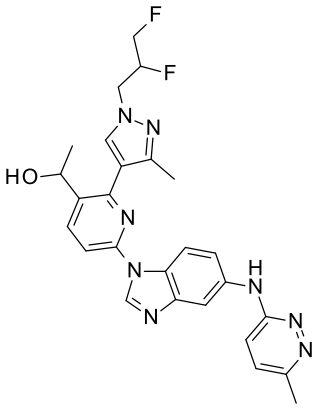
335		1-[2-[2-(difluorometil)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.13 y B.1	LC-MS: m/z = 488,4 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,87 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,1, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,63 (m, 1H), 4,91 (br s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,41 - 1,32 (m, 3H).

346		1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.14 y B.3	LC-MS: m/z = 522,4 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,91 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,81 - 7,41 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (br s, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,37 (br s, 3H).
349		1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol	A.15 y B.1	LC-MS: m/z = 508,9 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,85 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,29 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,99 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

356		1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.16 y B.3	LC-MS: m/z = 499,4 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,06 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,41 - 1,35 (m, 1H), 0,69 - 0,64 (m, 2H), 0,48 - 0,43 (m, 2H).

363		1-[2-[1-(difluorometil)-4-metil-pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.17 y B.1	LC-MS: m/z = 477,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,11 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).
386		3-fluoro-4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona	A.18 y B.1	LC-MS: m/z = 540,1 [M+H]+, ESI pos.

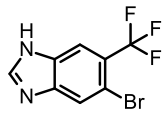
396		1-[2-[6-(difluorometoxi)-3-metil-piridazin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.19 y B.1	LC-MS: m/z = 505,3 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,18 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 - 8,40 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,29 (br d, *J* = 5,6 Hz, 3H).

399		1-[2-[1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	A.20 y B.1	LC-MS: m/z = 505,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,85 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,09 - 5,05 (m, 1H), 4,80 - 4,56 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplos 275, 282, 293, 294, 297, 302, 307, 314, 317, 319, 333, 337, 345, 347, 348, 353-355, 357, 361, 362, 364, 367, 371-379, 381-385, 388-391, 394, 400, 402, 403

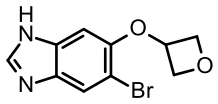
De manera análoga al ejemplo 65, los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante el uso de los bloques de construcción **C.X** (C.1 a C.7) y **D.X** (D.1 a D.8) respectivos de la etapa 1 y **E.X** (E.1 a E.19) de la etapa 2.

Bloque de construcción C.1: *6-bromo-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol*



CAS: 1008361-62-3

Bloque de construcción C.2: *5-bromo-6-(oxetan-3-iloxi)-1~{H}-benzimidazol*



Etapa 1: 4-bromo-2-nitro-5-(oxetan-3-iloxi)anilina

A una solución de oxetan-3-ol (4,26 g, 57,46 mmol, 1,5 eq.) en THF (90 ml) en N_2 enfriada hasta 0 °C se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite) (2,3 g, 57,61 mmol, 1,5 eq.) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó 4-bromo-5-fluoro-2-nitro-anilina (9,0 g, 38,3 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó a RT durante 12 horas. La reacción se inactivó con H_2O (100 ml), lo que formó un precipitado. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó a presión reducida para obtener 4-bromo-2-nitro-5-(oxetan-3-iloxi)anilina (4,0 g, 13,84 mmol, 36 % de rendimiento). El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en una mezcla de éter de petróleo/EtOAc (10:1, 30 ml) a RT durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó a presión reducida para obtener 4-bromo-2-nitro-5-(oxetan-3-iloxi)anilina (7,0 g, 24,21 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI pos $[M+H]^+$ 289,0. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,16 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,31 (q, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,59 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 2H).

Etapa 2: 4-bromo-5-(oxetan-3-iloxi)bencen-1,2-diamina

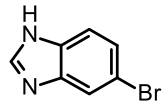
A una solución de 4-bromo-2-nitro-5-(oxetan-3-iloxi)anilina (10,5 g, 36,32 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (120 ml) en N_2 se agregaron Fe (10,14 g, 181,61 mmol, 5,0 eq.), NH_4Cl (19,43 g, 363,22 mmol, 10,0 eq.) y H_2O (40 ml). La mezcla de reacción se agitó en N_2 a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener 4-bromo-5-(oxetan-3-iloxi)bencen-1,2-diamina (9,4 g, 36,28 mmol, rendimiento cuant.) como un sólido negro. ESI pos $[M+H]^+$ 259,0.

Etapa 3: 5-bromo-6-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzimidazol;ácido fórmico

Una solución de 4-bromo-5-(oxetan-3-iloxi)bencen-1,2-diamina (9,0 g, 34,74 mmol, 1,0 eq.) y ácido fórmico (8,0 ml, 41463,19 mmol, 1193,68 eq.) en ortoformiato de trietilo (80 ml) se agitó 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo se purificó mediante preparative HPLC (Phenomenex luna C18 10

µm, 150 mm x 40 mm, agua + 0,1 % de FA - ACN) para obtener 5-bromo-6-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzimidazol (8,6 g, 31,96 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. ESI pos $[M+H]^+$ 270,9. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,29 (td, *J* = 5,6, 11,2 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,95 - 4,84 (m, 2H).

Bloque de construcción C.3: *6-bromo-1H-benzimidazol*



CAS: 4887-88-1

Bloque de construcción C.4: *4-[2-[(6-bromo-3~{H}-benzimidazol-5-il)oxi]etil]morfolina*

Etapa 3: 4-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilina

A una solución de 2-morfolinoetanol (614 mg, 4,68 mmol, 1,1 eq.) en THF (50 ml) se agregó NaH (204 mg, 5,1 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C en N_2. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó 4-bromo-5-fluoro-2-nitro-anilina (1,00 g, 4,26 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C en N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (300ml) en agitación vigorosa y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de MeOH en DCM) para obtener 4-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilina (800 mg, 2,31 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 348,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,12 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 4H), 2,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 4H).

Etapa 3: 4-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)bencen-1,2-diamina

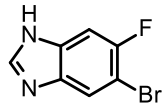
A una solución de 4-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)-2-nitro-anilina (650 mg, 1,88 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (10 ml) se agregaron Fe (524 mg, 9,39 mmol, 5,0 eq), NH_4Cl (1,00 g, 18,78 mmol, 10 eq.) y H_2O (3 ml). La mezcla de reacción se agitó en N_2 a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se agregó a H_2O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron para obtener 4-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)bencen-1,2-diamina (600 mg, 1,9 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 316,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 4-[2-[(6-bromo-1H-benzimidazol-5-il)oxi]etil]morfolina

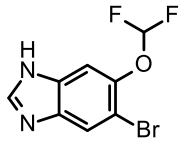
A una solución de 4-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)bencen-1,2-diamina (500 mg, 1,58 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (10 ml) se agregaron ortoformiato de trimetilo (1,73 ml, 15,81 mmol, 10 eq.) y TsOH (24 mg, 0,16 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener 4-[2-[(6-bromo-1H-benzimidazol-5-il)oxi]etil]morfolina (500 mg, 1,53 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 328,0 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción C.5: *6-bromo-5-fluoro-1H-benzimidazol*



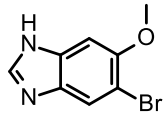
CAS: 1008360-84-6

Bloque de construcción C.6: *6-bromo-5-(difluorometoxi)-1H-benzimidazol*



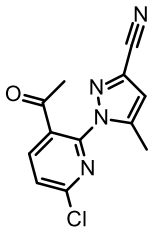
CAS: 1805750-52-0

Bloque de construcción C.7: *6-bromo-5-metoxi-1H-benzimidazol*



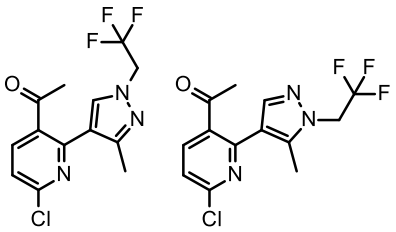
CAS: 1008361-65-6

Bloque de construcción D.1: *1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo*



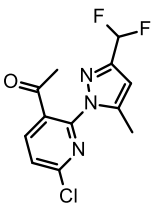
El bloque de construcción D.1 se preparó en el ejemplo 64, etapa 1.

Bloque de construcción D.2: *1-[6-cloro-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona y 1-[6-cloro-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona*



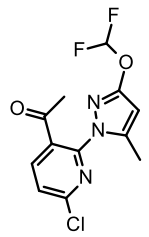
Una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (bloque de construcción A.10) (280 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq.), 1-(2-bromo-6-cloro-3-piridil)etanona (1256789-68-0) (226 mg, 0,97 mmol, 1,0 eq.), K_2CO_3 (267 mg, 1,93 mmol, 2,0 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (79 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (0,400 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de EtOAc en PE) para obtener una mezcla de 1-[6-cloro-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona y 1-[6-cloro-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (252 mg, 0,79 mmol, 82 % de rendimiento) (mezcla) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 318,0 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción D.3: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona y 1-[6-cloro-2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona*



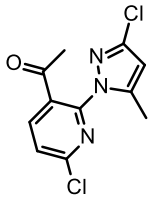
El bloque de construcción **D.3** se preparó en el ejemplo 128, etapa 1.

Bloque de construcción D.4: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona*



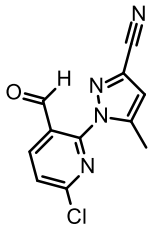
A una solución incolora de 3-(difluorometoxi)-5-metil-1H-pirazol (2108002-48-6) (2,8 g, 18,9 mmol, 1,0 eq) en DMSO (30 ml) se agregaron K_2CO_3 (7,84 g, 56,71 mmol, 3,0 eq.) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (3,35 g, 18,9 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10-30 % de EtOAc en PE) para obtener 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (1,5 g, 4,97 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 302,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 72,9 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Bloque de construcción D.5: *1-[6-cloro-2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-3-piridil]etanona*



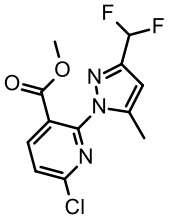
El bloque de construcción **D.5** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **D.4** mediante el uso de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (300 mg, 1,73 mmol, 1,0 eq.) y 3-cloro-5-metil-1H-pirazol (201 mg, 1,73 mmol, 1,0 eq.) para obtener 1-[6-cloro-2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-3-piridil]etanona (330 mg, 1,22 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 269,8 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Bloque de construcción D.6: *1-(6-cloro-3-formil-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo*



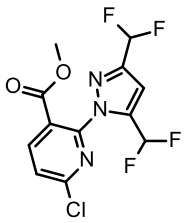
El bloque de construcción **D.6** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **D.4** mediante el uso de 6-cloro-2-fluoro-piridin-3-carbaldehído (1,0 g, 6,27 mmol, 1,0 eq.) y 5-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (738 mg, 6,89 mmol, 1,1 eq.) para obtener 1-(6-cloro-3-formil-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo (800 mg, 3,24 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 247,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,80 (s, 1 H) 8,43 (d, *J* = 8,13 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J* = 8,25 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J* = 0,75 Hz, 1 H) 2,54 (d, *J* = 0,63 Hz, 3 H).

Bloque de construcción D.7: *metil 6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato*



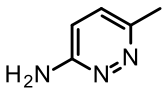
El bloque de construcción **D.7** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **D.4** mediante el uso de metiléster de ácido 6-cloro-2-fluoro-nicotínico (1 g, 5,28 mmol, 1,0 eq.) y 3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol (836,27 mg, 6,33 mmol, 1,2 eq.) para obtener metiléster de ácido 6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]nicotínico (943 mg, 3,12 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 302,05 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,61 (t, *J* = 55,0 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 0,7 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,54 (d, *J* = 0,7 Hz, 3 H).

Bloque de construcción D.8: *metil 2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-cloro-piridin-3-carboxilato*



El bloque de construcción **D.8** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **D.4** mediante el uso de metiléster de ácido 6-cloro-2-fluoro-nicotínico (250 mg, 1,32 mmol, 1,0 eq.) y 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (243,84 mg, 1,45 mmol, 1,1 eq.) para obtener metiléster de ácido 2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-cloro-nicotínico (392 mg, 1,16 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 338,0 [M+H]+, ESI pos.

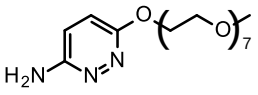
Bloque de construcción E.1: *3-amino-6-metilpiridazina*



CAS: 18591-82-7

Bloque de construcción E.2:

6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-amina



Etapa 1: 3-cloro-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazina

A una solución de 2,5,8,11,14,17,20-heptaoxadocosan-22-ol (3,0 g, 8,81 mmol, 1,0 eq.) en DMF (30 ml) se agregó NaH (0,6 g, 17,63 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó 3,6-dicloropiridazina (1,44 g, 9,69 mmol, 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10-30 % de EtOAc en PE) para obtener 3-cloro-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-

metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazina (2,2 g, 4,86 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 453,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (d, *J* =9,17 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* =9,17 Hz, 1 H) 4,61 - 4,75 (m, 2 H) 3,87 - 3,94 (m, 2 H) 3,63 - 3,73 (m, 22 H) 3,53 - 3,59 (m, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 3 H).

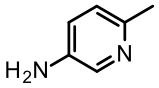
Etapa 2: ter-butil N-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-il]carbamato

Una mezcla de 3-cloro-6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazina (1,0 g, 2,21 mmol, 1,0 eq.), ter-butil carbamato (517 mg, 4,42 mmol, 2,0 eq.), Cs_2CO_3 (2,16 g, 6,62 mmol, 3,0 eq.), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (256 mg, 0,44 mmol, 0,2 eq.) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (202 mg, 0,22 mmol, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 100 % de EtOAc) para obtener ter-butil N-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-il]carbamato (0800 mg, 1,50 mmol, 68 % de rendimiento). LC-MS: m/z = 534,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-amina

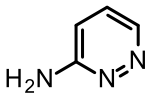
Una mezcla de ter-butil N-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-il]carbamato (700 mg, 1,31 mmol, 1,0 eq.) en TFA (2,0 ml) y DCM (6 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 10 µm, 150 mm x 40 mm, agua + 0,1 % de FA - ACN) para obtener 6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-amina (200 mg, 0,46 mmol, 35 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 434,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción E.3: *5-amino-2-metilpiridina*



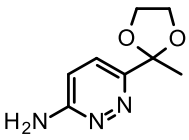
CAS: 3430-14-6

Bloque de construcción E.4: *3-piridazinamina*



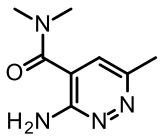
CAS: 5469-70-5

Bloque de construcción E.5: *6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridazin-3-amina*



Una mezcla de 1-(6-aminopiridazin-3-il)etanona (930600-44-5) (40 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.), etilenglicol (0,05 ml, 0,88 mmol, 3,0 eq.) y TosOH (5 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq.) en tolueno (3 ml) se sometió a reflujo a 120 °C durante 16 horas con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH=10/1, Rf=0,4) para obtener 6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridazin-3-amina (20 mg, 0,11 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 182,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitrile-d3) δ = 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,21 (br s, 2H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 1,68 (s, 3H).

Bloque de construcción E.6: *3-amino-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida*



Etapa 1: etil 3-(benzhidrilidenamino)-6-metil-piridazin-4-carboxilato

A una solución de etil 3-cloro-6-metil-piridazin-4-carboxilato (1445-53-0) (1,0 g, 4,98

mmol, 1,0 eq.) e imina de benzofenona (1,25 ml, 7,48 mmol, 1,5 eq.) en 1,4-dioxano (12 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (4,87 g, 14,95 mmol, 3,0 eq.) y Xantphos Pd G4 (0,48 g, 0,5 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 40 % de EtOAc en PE) para obtener ácido 3-(benzhidrilidenamino)-6-metil-piridazin-4-carboxílico (800 mg, 2,52 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 346,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7,79 - 7,05 (m, 11H), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: 3-(benzhidrilidenamino)-6-metil-piridazin-4-carboxilato de litio

A una mezcla de etil 3-(benzhidrilidenamino)-6-metil-piridazin-4-carboxilato (1,20 g, 3,47 mmol, 1,0 eq.) en THF (6 ml), MeOH (6 ml) y H_2O (6 ml), se agregó LiOH (249 mg, 10,42 mmol, 3,0 eq.), y la reacción se agitó a 30 °C durante 12 horas. La reacción se concentró para obtener 3-(benzhidrilidenamino)-6-metil-piridazin-4-carboxilato de litio (1,00 g, 3,09 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 318,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 3-(benzhidrilidenamino)-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida

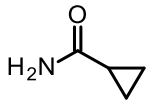
A una suspensión de clorhidrato de dimetilamina (324 mg, 3,97 mmol, 1,5 eq.) en DMF (10 ml) se agregaron DIPEA (1,38 ml, 7,94 mmol, 3,0 eq.), ácido de 3-(benzhidrilidenamino)-6-metil-piridazin-4-carboxilato de litio (840 mg, 2,65 mmol, 1,0 eq.) y HATU (934 mg, 3,97 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 30-40 % de EtOAc en PE) para obtener 3-(benzhidrilidenamino)-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (400 mg, 1,16 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 345,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,84 - 7,22 (m, 11H), 3,06 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

Etapa 4: 3-amino-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida

A una solución de 3-(benzhidrilidenamino)-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (400 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (20 ml), se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (161

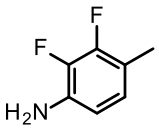
mg, 2,32 mmol, 2,0 eq.) y NaOAc (238 mg, 2,9 mmol, 2,5 eq.), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para obtener 3-amino-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida (220 mg, 1,22 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 181,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,92 (s, 1H), 5,42 (br s, 2H), 3,04 (br s, 3H), 2,94 (br s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Bloque de construcción E.7: *ciclopropancarboxamida*



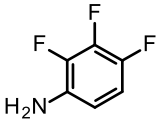
CAS: 6228-73-5

Bloque de construcción E.8: *2,3-difluoro-4-metilbencenamina*



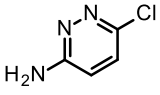
CAS: 886503-79-3

Bloque de construcción E.9: *2,3,4-trifluoroanilina*



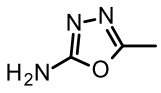
CAS: 3862-73-5

Bloque de construcción E.10: *3-amino-6-cloropiridazina*



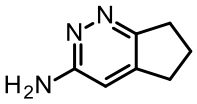
CAS: 5469-69-2

Bloque de construcción E.11: *2-amino-5-metil-1,3,4-oxadiazol*



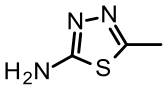
CAS: 52838-39-8

Bloque de construcción E.12: *6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazin-3-amina*



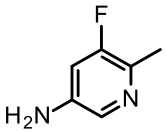
CAS:1342288-68-9

Bloque de construcción E.13: *2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol*



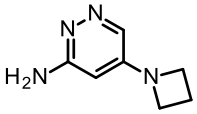
CAS: 108-33-8

Bloque de construcción E.14: *5-fluoro-6-metil-3-piridinamina*



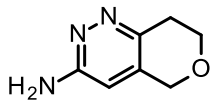
CAS: 1211542-12-9

Bloque de construcción E.15: *5-(1-azetidinil)-3-piridazinamina*



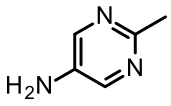
CAS: 1379254-05-3

Bloque de construcción E.16: *7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-c]piridazin-3-amina*



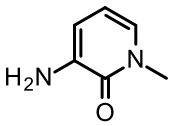
CAS: 1490340-46-9

Bloque de construcción E.17: *2-metil-5-pirimidinamina*



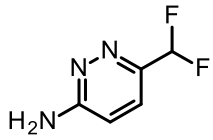
CAS: 39889-94-6

Bloque de construcción E.18: *3-amino-1-metil-1H-piridin-2-ona*



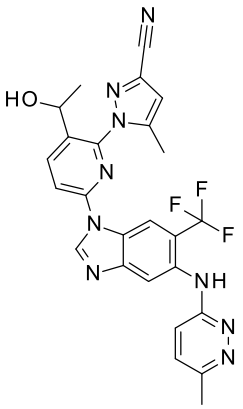
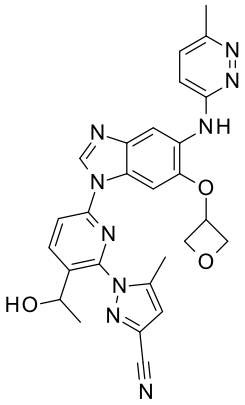
CAS: 33631-01-5

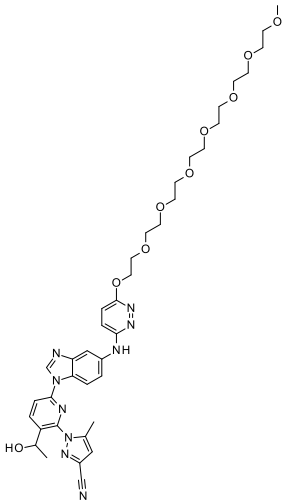
Bloque de construcción E.19: *6-(difluorometil)piridazin-3-amina*

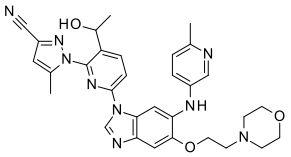


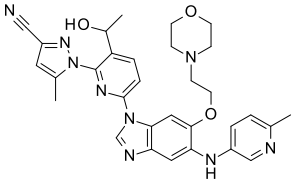
CAS: 1706450-11-4

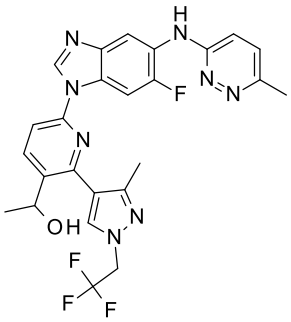
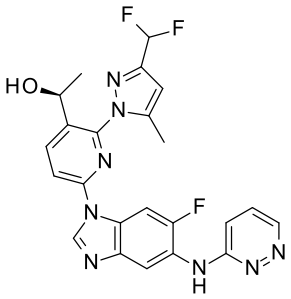
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	Análisis

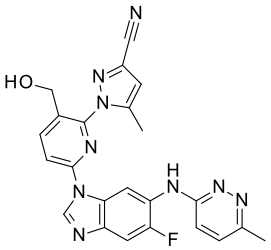
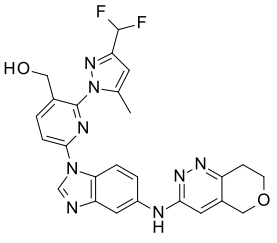
275		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(trifluorometil)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.1 y D.1 y E.1	LC-MS: m/z = 520,5 [M+H]+, ESI pos
282		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.2 y D.1 y E.1	LC-MS: m/z = 524,0 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,86 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,23 (quin, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

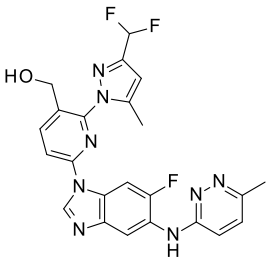
293		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.3 y D.1 y E.2	LC-MS: m/z = 776,4 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,85 - 8.81(m, 1 H) 8,45-8,43 (m, *J* = 8,44 Hz, 1 H) 8,17 - 7,98 (m, 3 H) 7,52- 7,48 (m, 1 H) 7,13 (br d, *J* = 9,41 Hz, 1 H) 7,01 - 6,97 (m, 1 H) 6,85 - 6,84 (m, 1 H) 4,75 (br d, *J* = 5,01 Hz, 1 H) 4,58 (br s, 1 H) 4,46 (br d, *J* = 3,30 Hz, 2 H) 3,86 (br s, 2 H) 3,68 - 3,57 (m, 23 H) 3,49 (br d, *J* = 3,91 Hz, 3 H) 2,39 - 2,37 (m, 3 H) 1,39 (br d, *J* = 5,99 Hz, 3 H)

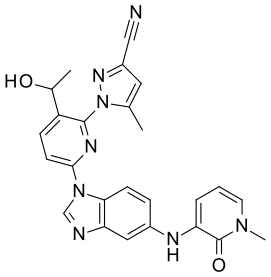
294		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metil-3-piridil)amino]-5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.4 y D.1 y E.3	LC-MS: m/z = 580,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,89 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,45 (br s, 1H), 4,48 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,55 - 3,52 (m, 4H), 2,74 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,44 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

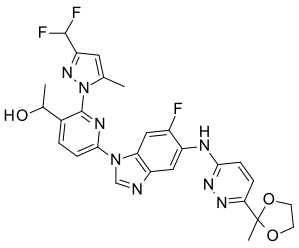
297		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]-6-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.4 y D.1 y E.3	LC-MS: m/z = 580,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,89 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (dd, *J* = 2,8, 8,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 5,54 (br s, 1H), 4,61 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 4H), 2,65 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,39 - 2,34 (m, 10H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

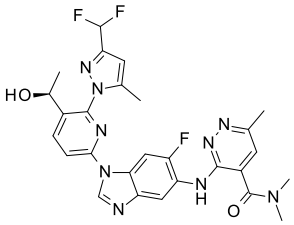
302		1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.2 y E.1	LC-MS: m/z = 527,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,36 (br dd, *J* = 2,3, 4,9 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,03 - 4,95 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)
307		(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.3 y E.4	LC-MS: m/z = 481,1 [M+H]+, ESI pos

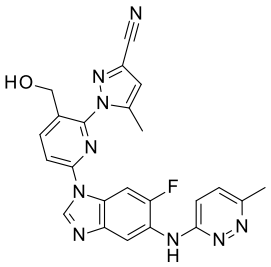
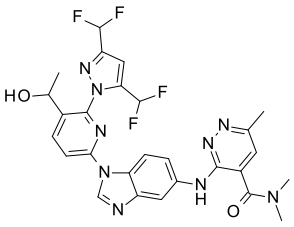
314		1-[6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.6 y E.1	LC-MS: m/z = 456,0 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,02 - 9,09 (m, 1 H) 8,84 - 8,93 (m, 1 H) 8,50 - 8,54 (m, 1 H) 8,12 - 8,16 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 6,78 - 6,82 (m, 1 H) 4,61 - 4,62 (m, 2 H) 2,57 - 2,60 (m, 3 H) 2,41 - 2,44 (m, 3 H)
317		[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-(7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol	C.3 y D.7 y E.16 seguido de reducción de forma análoga al ejemplo 1, etapa 3	LC-MS: m/z = 505,2 [M+H]+, ESI pos

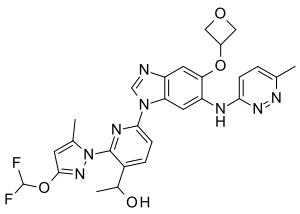
319		[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol	C.5 y D.7 y E.1 seguido de reducción de forma análoga al ejemplo 1, etapa 3	LC-MS: m/z = 481,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,93 (s, 1 H) 8,54 - 8,58 (d, 1 H) 8,42 - 8,46 (d, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 6,68 - 6,98 (m, 1 H) 6,59 - 6,64 (m, 1 H) 4,59 - 4,61 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H)

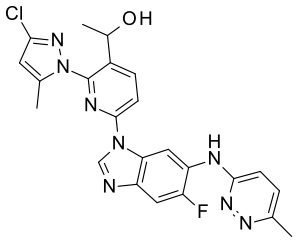
333		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-ceto-1-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.3 y D.1 y E.18	LC-MS: m/z = 467,5 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,03 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 3H), 6,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,56 (br dd, *J* = 4,1, 6,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,37 - 2,32 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)

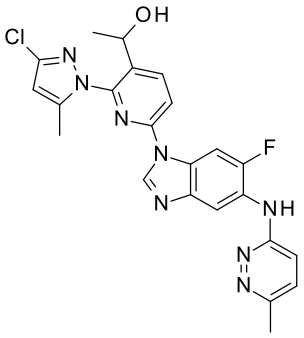
337		1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[[6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.3 y E.5	LC-MS: m/z = 567,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,95 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 4,0, 7,9 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,65 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 3,93 - 3,89 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

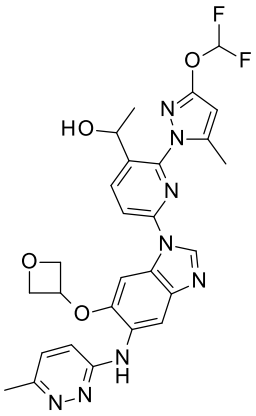
345		3-[[1-[6-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-5-[(1~{S})-1-hidroxietil]-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-~{N},~{N},6-trimetil-piridazin-4-carboxamida	C.5 y D.3 y E.6	LC-MS: m/z = 566,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,83 (s, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 - 6,54 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,73 - 4,69 (m, 1H), 3,03 - 3,00 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,30 - 1,26 (d, 3H)

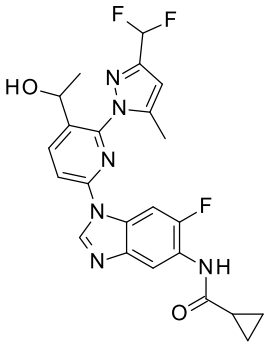
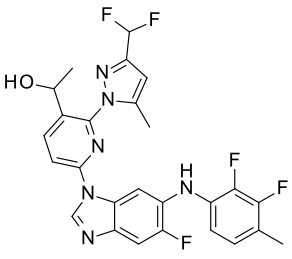
347		1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.6 y E.1	LC-MS: m/z = 456,0 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 5,58 - 5,48 (m, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 2H), 2,49 - 2,48 (s, 3H), 2,40 - 2,37 (s, 3H)
348		3-[[1-[6-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-5-(hidroximetil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida	C.3 y D.8 y E.6	LC-MS: m/z = 570,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,91 - 8,88 (m, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 3H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,47 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 6,81 (m, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 2H), 3,12 - 3,09 (m, 3H), 3,08 - 3,05 (m, 3H), 2,61 - 2,58 (m, 3H)

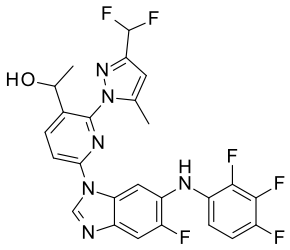
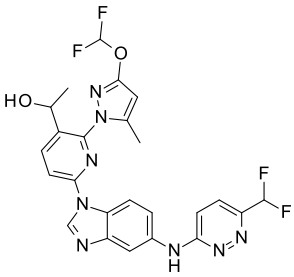
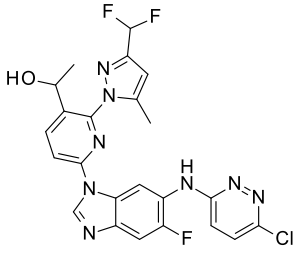
353		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-5-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.2 y D.4 y E.1	LC-MS: m/z = 565,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,40 (quin, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,97 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 5,0, 7,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

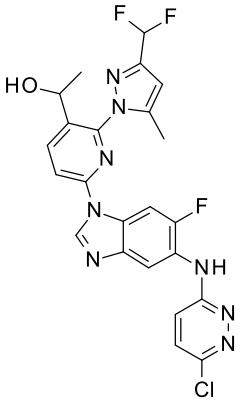
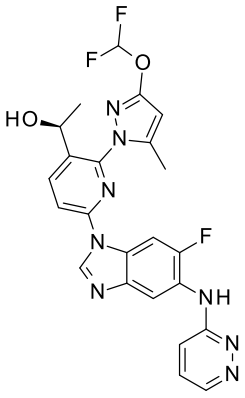
354		1-[2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.5 y E.1	LC-MS: m/z = 479,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,94 - 4,91 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

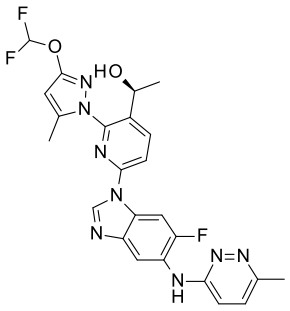
355		1-[2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.5 y E.1	LC-MS: m/z = 479,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,94 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,14 - 7,99 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,94 - 4,92 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

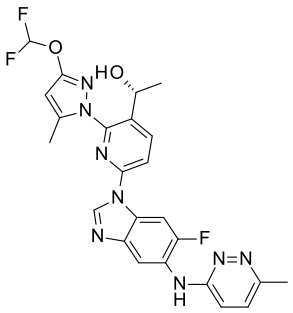
357		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.2 y D.4 y E.1	LC-MS: m/z = 565,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 6,89 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,25 (quin, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,95 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 2H), 4,58 (br s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

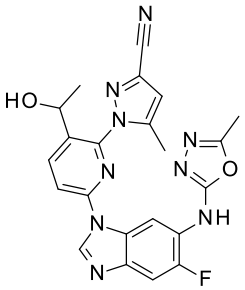
361		N-[1-[6-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]ciclopropan carboxamida	C.5 y D.3 y E.7	LC-MS: m/z = 529,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) d = 10,02 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 54,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,79 - 4,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,14 - 1,91 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0. 95 - 0,72 (m, 4H)
362		1-[6-[6-(2,3-difluoro-4-metil-anilino)-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.3 y E.8	LC-MS: m/z = 529,2 [M+H]+, ESI pos

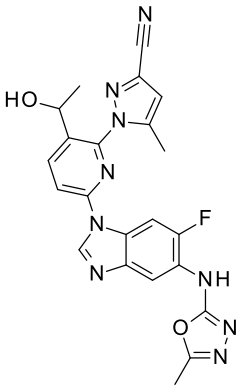
364		1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-fluoro-6-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.3 y E.9	LC-MS: m/z = 5332 [M+H]+, ESI pos
367		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metilpirazol-1-il]-6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-il]etanol	C.3 y D.4 y E.19	LC-MS: m/z = 529,2 [M+H]+, ESI pos
371		1-[6-[6-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.3 y E.10	LC-MS: m/z = 515,2 [M+H]+, ESI pos

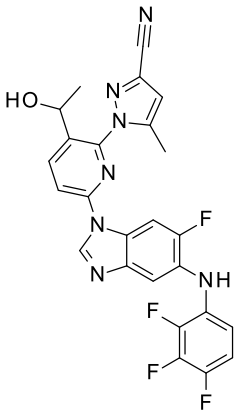
372		1-[6-[5-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.3 y E.10	LC-MS: m/z = 515,2 [M+H]+, ESI pos
373		(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.4 y E.4	LC-MS: m/z = 497,15 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,07 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,68 (dd, *J* = 1,3, 4,5 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 11,5Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 1,2, 9,1 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 73,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)

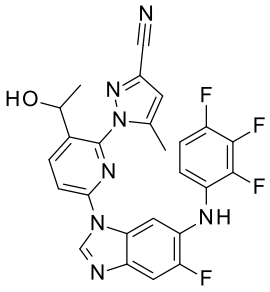
374		(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.4 y E.1	LC-MS: m/z = 511,17 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,05 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,63 - 7,08 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,89 - 4,67 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 2,33 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

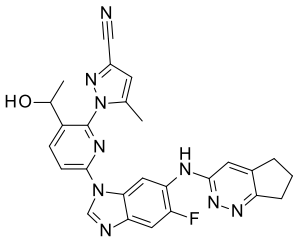
375		(1R)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.4 y E.1	LC-MS: m/z = 511,14 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,05 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,67-7,09 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,70 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 2,33 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

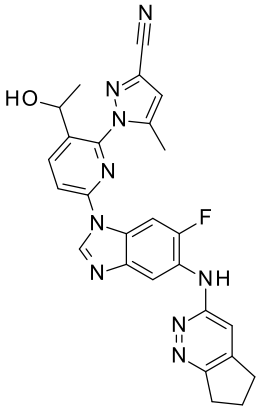
376		1-[6-[5-fluoro-6-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.11	LC-MS: m/z = 460,15 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 10,19 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 4,4, 6,4 Hz, 1H), 2,42 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

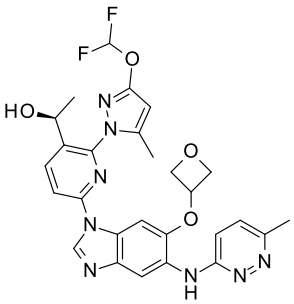
377		1-[6-[6-fluoro-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.11	LC-MS: m/z = 460,15 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 10,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 4,5, 6,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

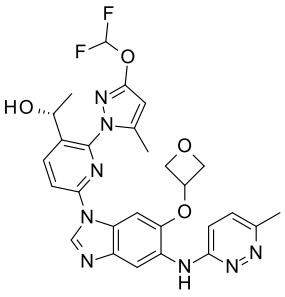
378		1-[6-[6-fluoro-5-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.9	LC-MS: m/z = 508,16 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) d = 9,06 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,18 (br d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,48 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

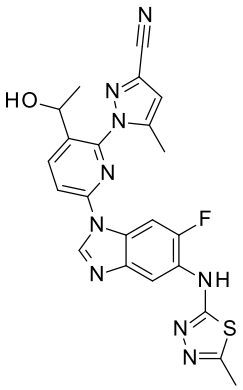
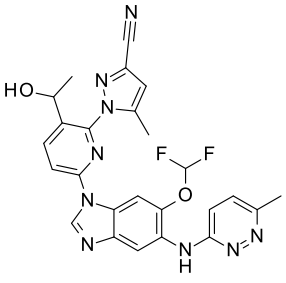
379		1-[6-[5-fluoro-6-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.9	LC-MS: m/z = 508,16 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) d = 9,07 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 0,9, 7,8 Hz, 1H), 7,15 (br d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,78 - 6,64 (m, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

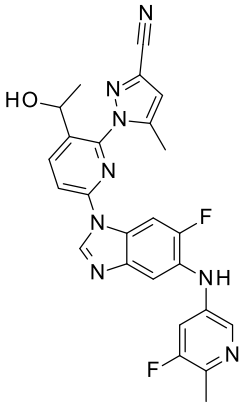
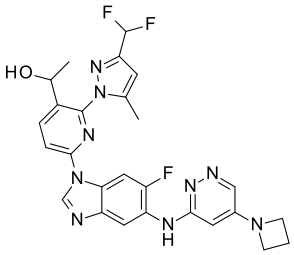
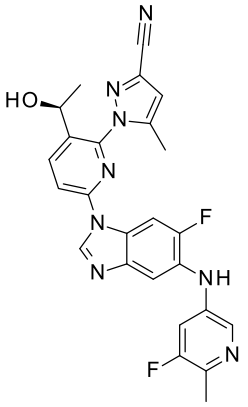
381		1-[6-[6-(6,7-dihidro-5~{H}-ciclopenta[c]piridazin-3-ilamino)-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.12	LC-MS: m/z = 496,24 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) d = 9,00 (s, 1H), 9,00 - 8,96 (m, 1H), 8,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,54 (br s, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H)

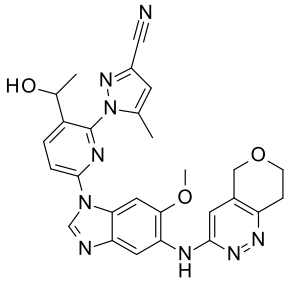
382		1-[6-[5-(6,7-dihidro-5~{H}-ciclopenta[c]piridazin-3-ilamino)-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.12	LC-MS: m/z = 496,24 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,07 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 3,01 - 2,82 (m, 4H), 2,36 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

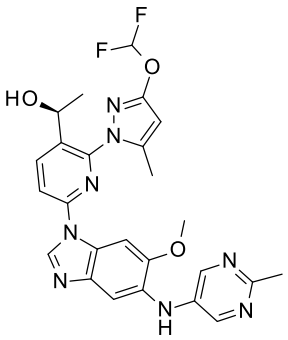
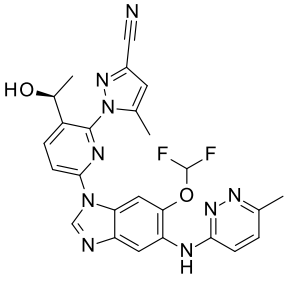
383		(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.2 y D.4 y E.1	LC-MS: m/z = 565,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,86 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,31 - 6,89 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,27 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,97 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,80 - 4,76 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

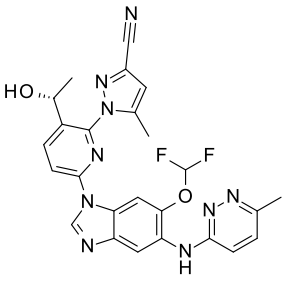
384		(1R)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.2 y D.4 y E.1	LC-MS: m/z = 565,0 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,30 - 6,89 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,26 (quin, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 2H), 4,85 (br s, 1H), 4,81 - 4,76 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

385		1-[6-[6-fluoro-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.13	LC-MS: m/z = 476,12 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 10,09 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 4,5, 6,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)
388		1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.6 y D.1 y E.1	LC-MS: m/z = 518,2 [M+H]+, ESI pos

389		1-[6-[6-fluoro-5-[(5-fluoro-6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.14	LC-MS: m/z = 518,2 [M+H]+, ESI pos
390		1-[6-[5-[[5-(azetidin-1-il)piridazin-3-il]amino]-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.5 y D.3 y E.15	LC-MS: m/z = 487,3 [M+H]+, ESI pos
391		1-[6-[6-fluoro-5-[(5-fluoro-6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.5 y D.1 y E.14	LC-MS: m/z = 487,3 [M+H]+, ESI pos

394		1-[6-[5-(7,8-dihidro-5~{H}-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilamino)-6-metoxi-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.7 y D.1 y E.16	LC-MS: m/z = 524,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,80 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

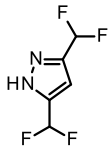
400		(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	C.7 y D.4 y E.17	LC-MS: m/z = 523,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,80 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,44 - 8,33 (m, 3H), 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,33 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,26 - 6,84 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 3H), 2,24 (br s, 3H), 1,38 (br d, *J* = 6,2 Hz, 3H)
402		1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.6 y D.1 y E.1	LC-MS: m/z = 518,2 [M+H]+, ESI pos

403		1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	C.6 y D.1 y E.1	LC-MS: m/z = 518,3 [M+H]+, ESI pos

Ejemplos 287, 290, 298, 299, 303, 305, 306, 309, 320-326, 329, 331, 344, 359, 360, 393

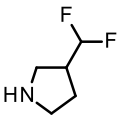
De manera análoga al ejemplo 248, los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante el uso de los bloques de construcción **F.X** respectivos de la etapa 2.

Bloque de construcción F.1: *3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol*



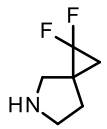
CAS: 77614-79-0

Bloque de construcción F.2: *3-(difluorometil)pirrolidina*



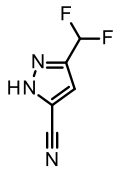
CAS: 1376435-67-4

Bloque de construcción F.3: *1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptano*



CAS: 1215166-77-0

Bloque de construcción F.4: *5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo*



Etapa 1: metil 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxilato

A una solución de metil 5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (1808112-13-1) (580 mg, 3,29 mmol, 1,0 eq.) en DMF (6 ml) se agregó NaH (198 mg, 4,94 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C en N_2 y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se agregó 2-(clorometoxi)etil-trimetilsilano (824 mg, 4,94 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de EtOAc en PE) para obtener metil 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxilato (670 mg, 2,19 mmol, 66 % de rendimiento) como una goma blancuzca. LC-MS: m/z = 249,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxamida

Una solución de metil 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxilato (670 mg, 2,19 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco en MeOH (7N) (11 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla se concentró para obtener 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxamida (580 mg, 1,99 mmol, 91 % de rendimiento) como una goma incolora que se utilizó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 234,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carbonitrilo

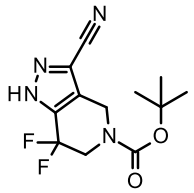
A una solución de 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carboxamida (200 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq.) en DCM (4 ml) se agregó reactivo de Burgess (491 mg, 2,06

mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 100 % de PE) para obtener 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carbonitrilo (50 mg, 0,18 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,09 (s, 1H), 6,72 (t, *J* = 54,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,64 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 4: 5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo

Una solución de 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-3-carbonitrilo (100 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq.) en TFA (3,0 ml) se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml) y se concentró al vacío para obtener 5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo;ácido 2,2,2-trifluoroacético (90 mg, 0,35 mmol, 96 % de rendimiento) como una goma marrón que se usó sin purificación adicional.

Bloque de construcción F.5: *ter-butil 3-ciano-7,7-difluoro-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato*



Etapa 1: ter-butil 3,3-difluoro-4-pirrolidin-1-il-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato

Una mezcla de ter-butil 3,3-difluoro-4,4-dihidroxi-piperidin-1-carboxilato (5,0 g, 19,74 mmol, 1,0 eq.) y pirrolidina (1,63 ml, 19,76 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (65 ml) se sometió a reflujo durante la noche con extracción azeotrópica de H_2O mediante trampa de Dean Stark. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró para obtener ter-butil 3,3-difluoro-4-pirrolidin-1-il-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (5,7 g, 19,77 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,47 (br s, 1H), 3,97 (br d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,77 (br t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,04 (br t, *J* = 6,1 Hz, 4H), 1,80 (td, *J* = 3,3, 6,5 Hz, 4H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: ter-butil 5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-3,3-difluoro-4-pirrolidin-1-il-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato

Una solución de ter-butil 3,3-difluoro-4-pirrolidin-1-il-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (5,7 g,

19,77 mmol, 1,0 eq.) en DCM (250 ml) se burbujeó con N_2 durante 10 min. La solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó cloruro de etil oxalilo (3,25 g, 23,8 mmol, 1,2 eq.) por goteo durante 15 minutos mientras la temperatura de reacción se mantuvo entre 0 °C y 5 °C. Se agregó TEA (3,93 ml, 28,16 mmol, 1,42 eq.) por goteo durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-25 % de EtOAc en PE) para obtener ter-butil 5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-3,3-difluoro-4-pirrolidin-1-il-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (5,6 g, 14,42 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 389,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,40 (br s, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,45 (br s, 4H), 1,99 - 1,94 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Etapa 3: O5-ter-butil O3-etil 7,7-difluoro-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato

Ter-butil 5-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-3,3-difluoro-4-pirrolidin-1-il-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (1,00 g, 2,57 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en EtOH (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó hidrato de hidrazina (140 mg, 2,8 mmol, 1,09 eq.) por goteo durante 5 minutos. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-50 % de EtOAc en PE) para obtener O5-ter-butil O3-etil 7,7-difluoro-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato (270 mg, 0,81 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 332,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 4: O5-ter-butil O3-etil 7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato

A una solución de O5-ter-butil O3-etil 7,7-difluoro-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato (260 mg, 0,78 mmol, 1,0 eq.) en DMF (6 ml) se agregó NaH (38 mg, 0,95 mmol, 1,21 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,15 ml, 0,86 mmol, 1,1 eq.) por goteo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía

flash (SiO_2, 0-20 % de EtOAc en PE) para obtener O5-ter-butil O3-etil 7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato (270 mg, 0,58 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 5: ter-butil 3-carbamoil-7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato

Una solución de O5-ter-butil O3-etil 7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-3,5-dicarboxilato (270 mg, 0,58 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco en MeOH (7N) (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener ter-butil 3-carbamoil-7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (220 mg, 0,51 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco.

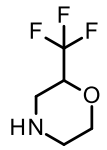
Etapa 6: ter-butil 3-ciano-7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato

A una solución de ter-butil 3-carbamoil-7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (190 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq.) en piridina (5,0 ml) se agregó anhídrido trifluoroacético (0,26 ml, 1,81 mmol, 4,1 eq.) por goteo a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de EtOAc en PE) para obtener ter-butil 3-ciano-7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (170 mg, 0,41 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z = 415,8 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 7: ter-butil 3-ciano-7,7-difluoro-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato

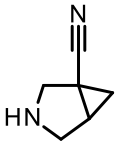
A una solución de ter-butil 3-ciano-7,7-difluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-4,6-dihidropirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (70 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml) se agregaron TBAF (1M en THF) (0,84 ml, 0,84 mmol, 5,0 eq.) y etilendiamina (51 mg, 0,85 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas en N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, PE: EtOAc 5:1) para obtener ter-butil 3-ciano-7,7-difluoro-4,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato (25 mg, 0,09 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,62 (br s, 2H), 4,00 (br s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Bloque de construcción F.6: *2-(trifluorometil)morfolina*



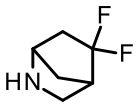
CAS: 1196532-95-2

Bloque de construcción F.7: *3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-carbonitrilo*



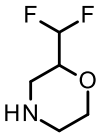
CAS: 1422005-81-9

Bloque de construcción F.8: *5,5-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptano*



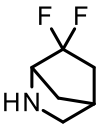
CAS: 1214875-10-1

Bloque de construcción F.9: *2-(difluorometil)morfolina*



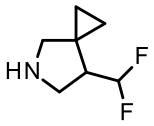
CAS: 1242465-34-4

Bloque de construcción F.10: *6,6-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptano*



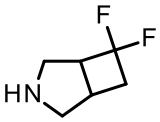
CAS: 1357352-59-0

Bloque de construcción F.11: *7-(difluorometil)-5-azaespiro[2.4]heptano*



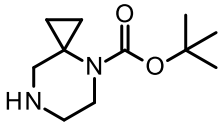
CAS: 2137834-10-5

Bloque de construcción F.12: *6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.2.0]heptano*



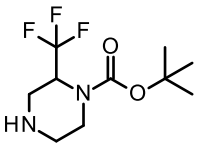
CAS: 1214875-41-8

Bloque de construcción F.13: *1,1-dimetiletil 4,7-diazaespiro[2.5]octan-4-carboxilato*



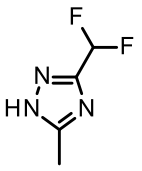
CAS: 674792-08-6

Bloque de construcción F.14: *1,1-dimetiletil 2-(trifluorometil)-1-piperazincarboxilato*



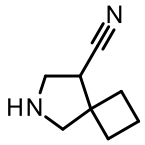
CAS: 886779-77-7

Bloque de construcción F.15: *5-(difluorometil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol*



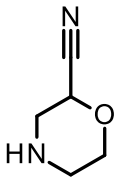
CAS: 1094760-03-8

Bloque de construcción F.16: *6-azaespiro[3.4]octan-8-carbonitrilo*



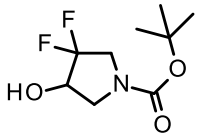
CAS: 2092409-34-0

Bloque de construcción F.17: *2-morfolincarbonitrilo*



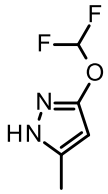
CAS: 135782-24-0

Bloque de construcción F.18: *1,1-dimetiletil 3,3-difluoro-4-hidroxi-1-pirrolidincarboxilato*



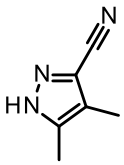
CAS: 1434141-81-7

Bloque de construcción F.19: *3-(difluorometoxi)-5-metil-1H-pirazol*

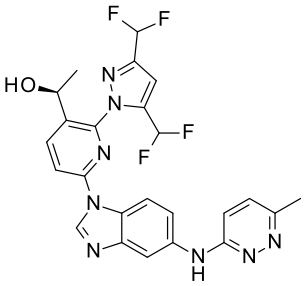
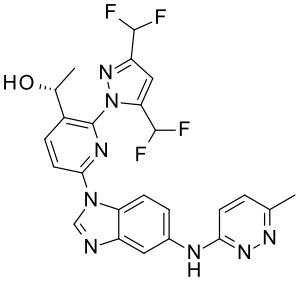


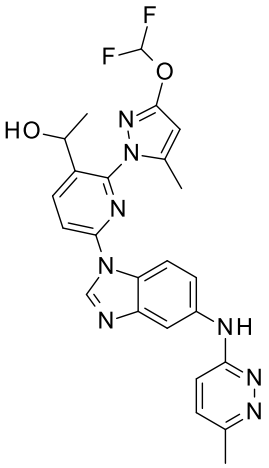
CAS: 2108002-48-6

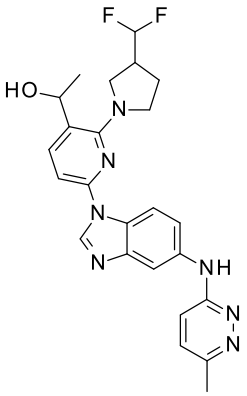
Bloque de construcción F.20: *4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonitrilo*

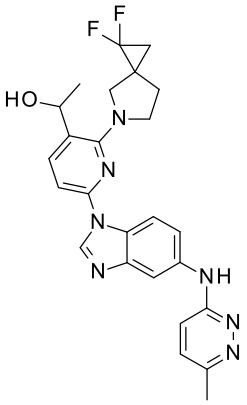


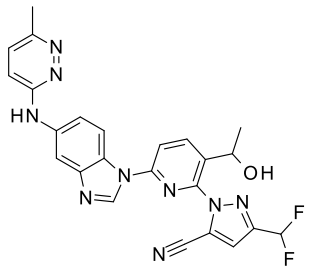
CAS: 2138948-90-8

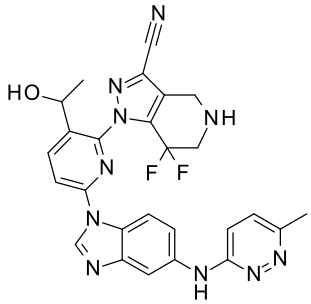
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	Análisis
287		(1S)-1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.1	LC-MS: m/z = 513,3 [M+H]+, ESI pos
288		(1R)-1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.1	LC-MS: m/z = 513,3 [M+H]+, ESI pos

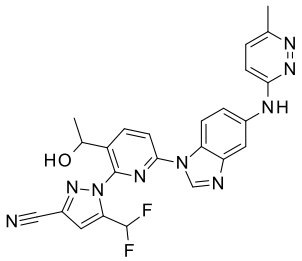
290		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.19	LC-MS: m/z = 493,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,90 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,26-6,90 (d, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,00 (br d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

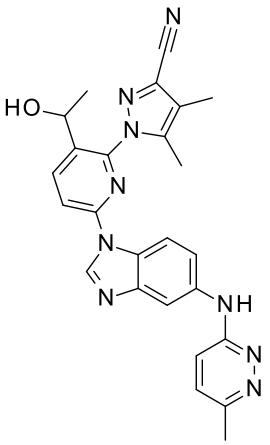
298		1-[2-[3-(difluorometil)pirrolidin-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.2	LC-MS: m/z = 466,39 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,16 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,55 (td, *J* = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,44 - 5,98 (m, 1H), 5,41 - 5,15 (m, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,60 (m, 4H), 2,93 - 2,76 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 2,22 - 1,88 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)

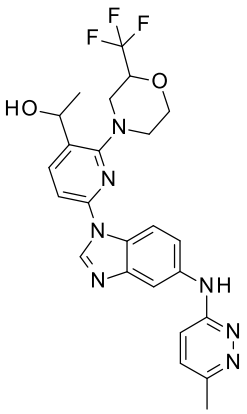
299		1-[2-(2,2-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.3	LC-MS: m/z = 478,35 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,24 (br s, 1H), 5,13 - 4,99 (m, 1H), 3,88 - 3,60 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,25 - 1,99 (m, 2H), 1,79 - 1,57 (m, 2H), 1,40 (dd, *J* = 4,0, 6,2 Hz, 3H)

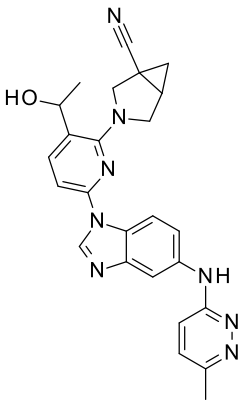
303		5-(difluorometil)-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo	F.4	LC-MS: m/z = 488,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,88 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,08 (m, 2H), 5,00 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

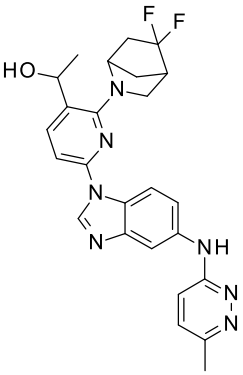
305		7,7-difluoro-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5,6-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo	F.5 seguido de desprotección de Boc de forma análoga al ejemplo 205, etapa 8	LC-MS: m/z = 529,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,24 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,68 - 5,50 (m, 1H), 5,06 - 4,88 (m, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 2,48 (br s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

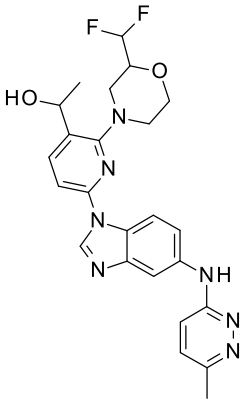
306		5-(difluorometil)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo	F.4	LC-MS: m/z = 488,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,28 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,14 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,82 - 5,32 (m, 1H), 4,95 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

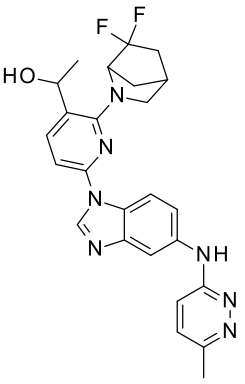
309		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4,5-dimetil-pirazol-3-carbonitrilo	F.20	LC-MS: m/z = 466,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,92 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

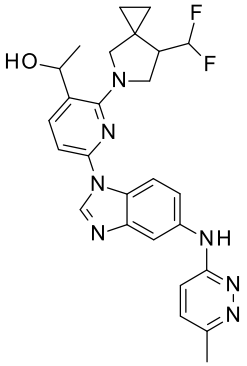
320		1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-3-piridil]etanol	F.6	LC-MS: m/z = 500,38 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,18 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 2,0, 4,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 3,2, 8,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 1,0, 9,1 Hz, 1H), 5,44 - 5,19 (m, 1H), 5,02 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,33 (m, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 1H), 3,99 - 3,72 (m, 2H), 3,68 - 3,51 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 3,13 - 2,97 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

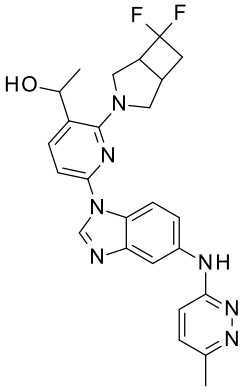
321		3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-carbonitrilo	F.7	LC-MS: m/z = 453,41 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,17 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 4,93 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 10,0, 18,6 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 10,5, 19,1 Hz, 1H), 3,79 - 3,55 (m, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,38 (dd, *J* = 3,8, 6,2 Hz, 3H), 1,26 - 1,16 (m, 1H)

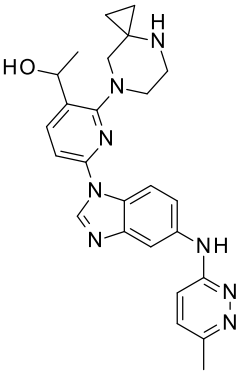
322		1-[2-(5,5-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.8	LC-MS: m/z = 478,39 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,16 (s, 1H), 8,86 - 8,79 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,06 (m, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 1H), 3,89 - 3,71 (m, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,52 - 1,28 (m, 3H)

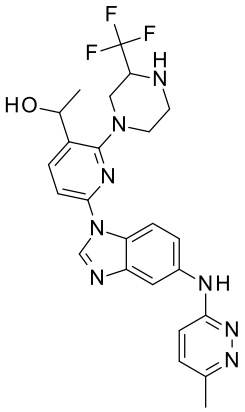
323		1-[2-[2-(difluorometil) morfolin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.9	LC-MS: m/z = 482,41 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,18 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 1,9, 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,41 - 5,94 (m, 1H), 5,43 - 5,21 (m, 1H), 5,02 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,16 - 3,93 (m, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,23 - 2,93 (m, 2H), 2,48 (br s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)

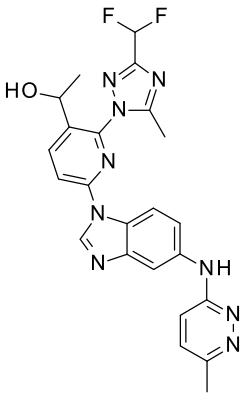
324		1-[2-(6,6-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.10	LC-MS: m/z = 478,39 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,16 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,43 - 5,18 (m, 1H), 5,17 - 5,02 (m, 1H), 5,01 - 4,85 (m, 1H), 3,86 - 3,59 (m, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,24 - 1,92 (m, 2H), 1,84 (br s, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)

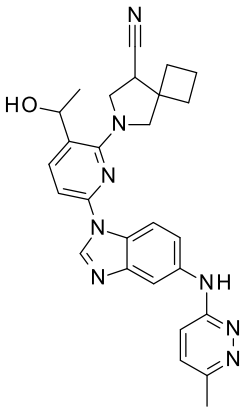
325		1-[2-[7-(difluorometil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.11	LC-MS: m/z = 492,35 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,15 (s, 1H), 9,02 - 8,78 (m, 1H), 8,28 (dd, *J* = 2,1, 3,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 3,6, 8,9 Hz, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 1H), 7,56 (td, *J* = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 4,2, 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,45 - 5,98 (m, 1H), 5,39 - 5,14 (m, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,16 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,49 - 1,29 (m, 3H), 1,10 - 0,94 (m, 1H), 0,71 (br s, 3H)

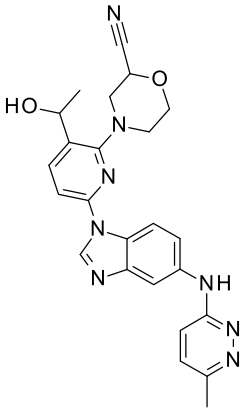
326		1-[2-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.12	LC-MS: m/z = 478,32 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,16 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,45 - 5,21 (m, 1H), 5,19 - 5,00 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,99 - 2,54 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,50 - 1,39 (m, 3H)

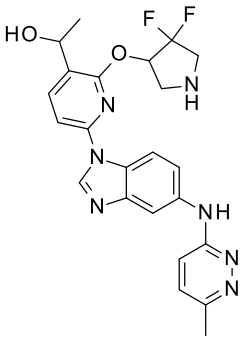
329		1-[2-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.13 seguido de desprotección de Boc de forma análoga al ejemplo 205, etapa 8	LC-MS: m/z = 457,32 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,17 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,89 (m, 3H), 2,48 - 2,47 (m, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,54 (s, 4H)

331		1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]-3-piridil]etanol	F.14	LC-MS: m/z = 499,58 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,24 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,46 - 8,33 (m, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (dd, *J* = 2,7, 8,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,7, 9,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 1H), 5,45 - 5,15 (m, 1H), 5,11 - 4,94 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,79 - 3,37 (m, 3H), 3,16 - 2,85 (m, 4H), 2,48 (br s, 3H), 1,53 - 1,33 (m, 3H)

344		1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-1,2,4-triazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.15	LC-MS: m/z = 478,34 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,22 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,19 (br t, *J* = 52,9 Hz, 1H), 5,69 - 5,44 (m, 1H), 4,69 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (br s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

359		6-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6-azaespiro[3.4]octan-8-carbonitrilo	F.16	LC-MS: m/z = 481,32 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,15 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 0,9, 9,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 5,6, 8,1 Hz, 1H), 7,58 (td, *J* = 1,7, 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 4,7, 13,8 Hz, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), 4,01 - 3,51 (m, 5H), 2,32 - 1,81 (m, 7H), 1,39 (dd, *J* = 6,2, 13,7 Hz, 3H)

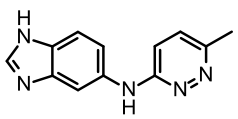
360		4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]morfolin-2-carbonitrilo	F.17	LC-MS: m/z = 457,27 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,21 - 9,14 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (td, *J* = 1,7, 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,19 (m, 1H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,77 - 3,44 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 2,48 (br s, 3H), 1,45 (dd, *J* = 2,2, 6,2 Hz, 3H)

393		1-[2-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	F.18	LC-MS: m/z = 468,09 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, METANOL-d4) δ = 8,81 - 8,68 (m, 1H), 8,27 - 8,00 (m, 3H), 7,73 - 7,60 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,89 - 5,58 (m, 1H), 5,27 - 5,08 (m, 1H), 3,83 - 3,65 (m, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (br d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Ejemplos 291, 292, 295, 296, 310, 312, 318, 327, 328, 330, 334, 336, 338-343, 350-352, 358, 365, 366, 368-370, 380, 387, 392, 395, 397, 398, 401, 404-407

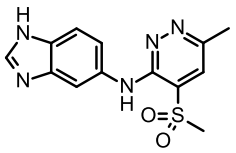
De manera análoga al ejemplo 64, los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante el uso de los bloques de construcción **G.X** y **H.X** respectivos de la etapa 2.

Bloque de construcción G.1: *N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina*



El bloque de construcción G.1 es el intermediario 1 en el en el ejemplo 64.

Bloque de construcción G.2: *N-(6-metil-4-metilsulfonil-piridazin-3-il)-1~{H}-benzimidazol-5-amina*



Etapa 1: 3-cloro-6-metil-4-metilsulfanil-piridazina

Una solución de 3,4-dicloro-6-metil-piridazina (700 mg, 4,29 mmol, 1,0 eq.) y tiometóxido de sodio (301 mg, 4,29 mmol, 1,0 eq.) en DMF (10 ml) se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 50 % de EtOAc en PE) para obtener 3-cloro-6-metil-4-metilsulfanil-piridazina (515 mg, 2,95 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 174,7 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,97 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

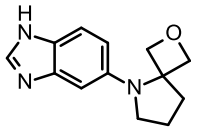
Etapa 2: 3-cloro-6-metil-4-metilsulfonil-piridazina

A una solución de 3-cloro-6-metil-4-metilsulfanil-piridazina (450 mg, 2,58 mmol, 1,0 eq.) en DCM (20 ml) se agregó mCPBA (1,31 g, 6,44 mmol, 2,5 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml) en agitación y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se filtraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc 2:1) para obtener 3-cloro-6-metil-4-metilsulfonil-piridazina (100,0 mg, 0,48 mmol, 18,78 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 206,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: N-(6-metil-4-metilsulfonil-piridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina

Una mezcla de 3-cloro-6-metil-4-metilsulfonil-piridazina (70 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq.) y 5-aminobenzimidazol (45 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq.) en iPrOH (3 ml) se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH 10:1) para obtener N-(6-metil-4-metilsulfonil-piridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina (30 mg, 0,1 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 304,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.3: *5-(1H-benzimidazol-5-il)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano*



Etapa 1: 5-(3,4-dinitrofenil)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano

A una solución de 4-fluoro-1,2-dinitro-benceno (100 mg, 0,537 mmol, 1,0 eq.) y 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano (61 mg, 0,537 mmol, 1,0 eq.) en NMP (2 ml) se agregó DIEA (141 µl, 0,806 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 20-80 % de EtOAc en heptano) para obtener 5-(3,4-dinitrofenil)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano (124 mg, 0,435 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 280,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: [2-amino-4-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)fenil]amina

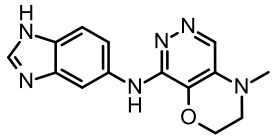
Una solución de 5-(3,4-dinitrofenil)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano (124 mg, 0,435 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2,24 ml) y THF (2,24 ml) se desgasificó con argón. Se agregó Pd/C (22 mg, 0,021 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó con H_2 y se agitó con un globo de H_2 durante 4 h a RT. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para obtener [2-amino-4-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)fenil]amina (80 mg, 0,331 mmol, 76 % de rendimiento) como un líquido verde oscuro. LC-MS: m/z = 220,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 5-(1H-benzimidazol-5-il)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano

A una solución de [2-amino-4-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)fenil]amina (80 mg, 0,329 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (2,15 ml) se agregaron ortoformiato de trimetilo (363 ul, 3,29 mmol, 10 eq.) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (6 mg, 0,033 mmol, 0,10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de MeOH en DCM) para obtener 5-(1H-benzimidazol-5-il)-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octano (43 mg, 0,188 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido rojo. LC-

MS: m/z = 230,2 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.4: *N-(1H-benzimidazol-5-il)-4-metil-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-amina*



Etapa 1: 4-metil-N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-amina

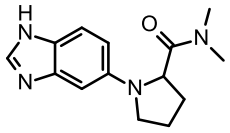
A una solución de 8-cloro-4-metil-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazina (66643-52-5) (1,0 g, 5,39 mmol, 1,0 eq.) en 2-metil-2-butanol (60,0 ml, 5,39 mmol, 1,0 eq.) se agregaron 1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-amina (317830-35-6) (1,42 g, 5,39 mmol, 1,0 eq.), KOtBu (1,55 g, 16,16 mmol, 3,0 eq.) y RuPhos Pd G4 (229,08 mg, 0,27 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 10 min y se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de MeOH en DCM) para obtener 4-metil-N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-amina (1,2 g, 2,91 mmol, 54 % de rendimiento) como una goma marrón. LC-MS: m/z = 413,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: N-(1H-benzimidazol-5-il)-4-metil-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-amina

Una solución de 4-metil-N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-amina (1,2 g, 2,91 mmol, 1,0 eq.) en TFA (20 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en NaHCO3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de MeOH en EtOAc) para obtener N-(1H-benzimidazol-5-il)-4-metil-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-amina (700 mg, 2,48 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 283,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,26 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 2H), 3,48 -

3,42 (m, 2H), 3,03 (s, 3H).

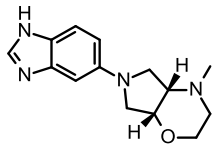
Bloque de construcción G.5: *1-(1H-benzimidazol-5-il)-N,N-dimetil-pirrolidin-2-carboxamida*



El bloque de construcción **G.5** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.3** mediante el uso de N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida (433980-61-1) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 259,2 [M+H]+, ESI pos.

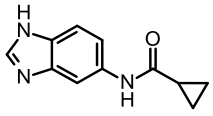
Bloque de construcción G.6: *(4aS,7aR)-6-(1H-benzimidazol-5-il)-4-metil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazina*



El bloque de construcción **G.6** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.3** mediante el uso de (4aS,7aR)-4-metil-3,4a,5,6,7,7a-hexahidro-2H-pirrolo[3,4-b][1,4]oxazina (1360534-98-0) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 259,3 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.7: *N-(1H-benzimidazol-5-il)ciclopropancarboxamida*



Etapa 1: N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida

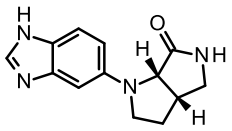
A una solución de ácido ciclopropancarboxílico (196 mg, 2,28 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se agregó HATU (670 mg, 2,85 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se agregó DIPEA (1,0 ml, 5,69 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo mediante

EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 50 % de EtOAc en PE) para obtener N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida (550 mg, 1,66 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 332,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: N-(1H-benzimidazol-5-il)ciclopropancarboxamida

A N-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida (500 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq.) se agregó TFA (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener N-(1H-benzimidazol-5-il)ciclopropancarboxamida (268 mg, 1,33 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 202,1 [M+H]+, ESI pos.

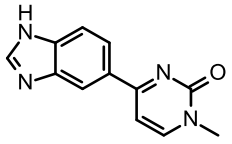
Bloque de construcción G.8: *(3aS,6aS)-1-(1H-benzimidazol-5-il)-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-6-ona*



El bloque de construcción **G.8** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.3** mediante el uso de (3aS,6aS)-1-(3,4-diaminofenil)-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-6-ona (1523530-51-9) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 243,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.9: *4-(1H-benzimidazol-5-il)-1-metil-pirimidin-2-ona*



Etapa 1: 1-metil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]pirimidin-2-ona

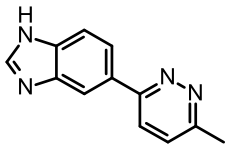
Una mezcla de trimetil-[2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzimidazol-1-il]metoxi]etil]silano (780 mg, 2,08 mmol, 1,0 eq.), 4-cloro-1-metil-pirimidin-2-ona (361 mg, 2,5 mmol, 1,2 eq.), Na_2CO_3 (442 mg, 4,17 mmol, 2,0 eq.) y Pd(dppf)·Cl_2 (152 mg, 0,21

mmol, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de MeOH en EtOAc) para obtener 1-metil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]pirimidin-2-ona (407 mg, 1,14 mmol, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 357,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 4-(1H-benzimidazol-5-il)-1-metil-pirimidin-2-ona

Una mezcla de 1-metil-4-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]pirimidin-2-ona (450 mg, 1,26 mmol, 1,0 eq.) en TFA (5,0 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para obtener 4-(1H-benzimidazol-5-il)-1-metil-pirimidin-2-ona (400 mg, 1,18 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 227,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 9,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 1,1, 8,8 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

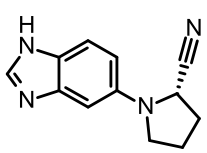
Bloque de construcción G.10: *5-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol*



El bloque de construcción **G.10** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.9** mediante el uso de 4-bromo-3-metoxi-1-metil-1H-pirazol (1350323-85-1) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 211,1 [M+H]+, ESI pos.

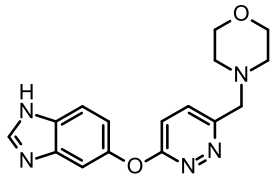
Bloque de construcción G.11: *(2S)-1-(1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-carbonitrilo*



El bloque de construcción **G.11** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.3** mediante el uso de (2S)-2-pirrolidincarbonitrilo (CAS: 204387-53-1) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 213,4 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.12: *4-[[6-(1H-benzimidazol-5-iloxi)piridazin-3-il]metil]morfolina*



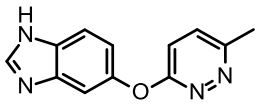
Etapa 1: 4-[[6-(1-tritilbenzimidazol-5-il)oxipiridazin-3-il]metil]morfolina

Una mezcla de 1-tritilbenzimidazol-5-ol (100 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq.), 4-[(6-cloropiridazin-3-il)metil]morfolina (57 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq.), $KHCO_3$ (53,11 mg, 0,53 mmol, 2,0 eq.) y DMF (2 ml) se agitó a 130 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de MeOH en EtOAc) para obtener 4-[[6-(1-tritilbenzimidazol-5-il)oxipiridazin-3-il]metil]morfolina (70 mg, 0,13 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 554,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 4-[[6-(1H-benzimidazol-5-iloxi)piridazin-3-il]metil]morfolina

4-[[6-(1-tritilbenzimidazol-5-il)oxipiridazin-3-il]metil]morfolina (70 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener 4-[[6-(1H-benzimidazol-5-iloxi)piridazin-3-il]metil]morfolina (0,11 mmol, 85 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 312,3 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.13: *5-(6-metilpiridazin-3-il)oxi-1H-benzimidazol*

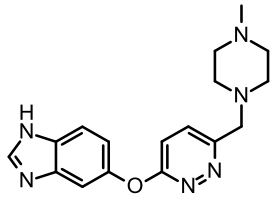


El bloque de construcción **G.13** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.12** mediante el uso de 3-cloro-6-metilpiridazina (CAS: 1121-79-5) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 227,2 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,24 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 4,8, 8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 3,17 (s, 3H).

Bloque de construcción G.14: *5-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridazin-3-il]oxi-1H-*

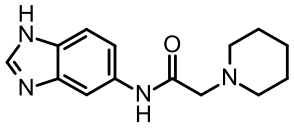
benzimidazol



El bloque de construcción **G.14** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.12** mediante el uso de 3-cloro-6-[(4-metil-1-piperazinil)metil]piridazina (CAS: 1566269-35-9) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 325,2 [M+H]+, ESI pos.

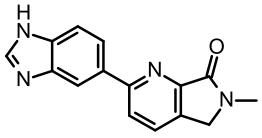
Bloque de construcción G.15: *N-(1H-benzimidazol-5-il)-2-(1-piperidil)acetamida*



El bloque de construcción **G.15** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.7** mediante el uso de ácido 1-piperidinacético (CAS: 3235-67-4) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 259,1 [M+H]+, ESI pos.

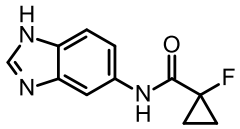
Bloque de construcción G.16: *2-(1H-benzimidazol-5-il)-6-metil-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona*



El bloque de construcción **G.16** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.9** mediante el uso de 2-cloro-5,6-dihidro-6-metil-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona (CAS: 1201924-35-7) en la etapa 1.

LC-MS: m/z = 265,2 [M+H]+, ESI pos.

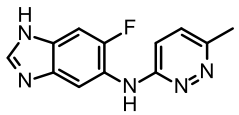
Bloque de construcción G.17: *N-(1H-benzimidazol-5-il)-1-fluoro-ciclopropancarboxamida*



El bloque de construcción **G.17** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.7** mediante el uso de ácido 1-fluorociclopropancarboxílico (CAS: 137081-41-5) en la etapa 1.

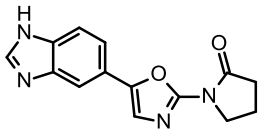
LC-MS: m/z = 220,0 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.18: *6-fluoro-N-(6-metilpiridazin-3-il)-1H-benzimidazol-5-amina*



El bloque de construcción **G.18** se preparó en el ejemplo 92, etapa 2.

Bloque de construcción G.19: *1-[5-(1H-benzimidazol-5-il)oxazol-2-il]pirrolidin-2-ona*



Etapa 1: 4-bromo-N-oxazol-2-il-butanamida

A una solución de 1,3-oxazol-2-amina (2,00 g, 23,79 mmol, 1,0 eq.) y piridina (5,77 ml, 71,36 mmol, 3,0 eq.) en DCM (50 ml) se agregó cloruro de 4-bromobutirilo (6,61 g, 35,68 mmol, 1,5 eq.) por goteo lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5 N (200 ml), luego se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener 4-bromo-N-oxazol-2-il-butanamida (2,60 g, 11,16 mmol, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 233,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 1-oxazol-2-ilpirrolidin-2-ona

A una solución de 4-bromo-N-oxazol-2-il-butanamida (2,6 g, 11,16 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (50 ml) se agregó NaOAc (2,29 g, 27,89 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de MeOH en EtOAc) para obtener 1-oxazol-2-ilpirrolidin-2-ona (500 mg, 3,29 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 153,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 7,70 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,21 (quin, *J* = 7,6 Hz, 2H)

Etapa 3: 1-(5-bromooxazol-2-il)pirrolidin-2-ona

A una solución de 1-oxazol-2-ilpirrolidin-2-ona (500 mg, 3,29 mmol, 1,0 eq.) en DMF (17 ml) se agregó NBS (585 mg, 3,29 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-20 % de MeOH en EtOAc) para obtener 1-(5-bromooxazol-2-il)pirrolidin-2-ona (400 mg, 1,73 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 230,9 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 7,03 (s, 1H), 3,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 2H).

Etapa 4: 1-[5-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]oxazol-2-il]pirrolidin-2-ona

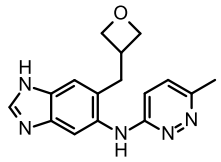
A una solución de 1-(5-bromooxazol-2-il)pirrolidin-2-ona (400 mg, 1,73 mmol, 1,0 eq.) y trimetil-[2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzimidazol-1-il]metoxi]etil]silano (972 mg, 2,6 mmol, 1,5 eq.) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó Na_2CO_3 (459 mg, 4,33 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 minutos. Se agregaron Pd(dppf)Cl_2•DCM (283 mg, 0,35 mmol, 0,2 eq.) y H_2O (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-100 % de EtOAc) para obtener 1-[5-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]oxazol-2-il]pirrolidin-2-ona (500 mg, 1,25 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 399,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 5: 1-[5-(1H-benzimidazol-5-il)oxazol-2-il]pirrolidin-2-ona

1-[5-[1-(2-trimetilsililetoximetil)benzimidazol-5-il]oxazol-2-il]pirrolidin-2-ona (500 mg, 1,25

mmol, 1,0 eq.) se disolvió con TFA (5,0 ml). La solución se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en ACN (1 ml) y H_2O (10 ml), y la mezcla se liofilizó para obtener 1-[5-(1H-benzimidazol-5-il)oxazol-2-il]pirrolidin-2-ona (400 mg, 1,05 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 269,0 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción G.20: *N-(6-metilpiridazin-3-il)-6-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina*



Etapa 1: ter-butil N-(5-bromo-4-metil-2-nitro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato

A una solución de 5-bromo-4-metil-2-nitro-anilina (25,0 g, 108,2 mmol, 1,0 eq.) en DMF (100 ml) se agregó lentamente NaH (5,19 g, 129,84 mmol, 1,2 eq.), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se agregó una solución de di-t-butildicarbonato (28,34 g, 129,84 mmol, 1,2 eq.) en DMF (300 ml) por goteo y la mezcla se agitó a RT durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de EtOAc en PE) y se concentró para obtener ter-butil N-(5-bromo-4-metil-2-nitro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (26,0 g, 60,29 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,98 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,44 (s, 18H).

Etapa 2: ter-butil N-[5-bromo-4-(bromometil)-2-nitro-fenil]-N-ter-butoxicarbonil-carbamato

A una solución de ter-butil N-(5-bromo-4-metil-2-nitro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (25,0 g, 57,97 mmol, 1,0 eq.) en trifluorometilbenceno (10 ml) se agregaron N-bromosuccinimida (12,38 g, 69,56 mmol, 1,2 eq.) y peróxido de benzoílo (1,4 g, 5,8 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 25 % de EtOAc en PE) para obtener ter-butil N-[5-bromo-4-(bromometil)-2-nitro-fenil]-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (23,0 g, 45,08 mmol, 77,77 % de rendimiento)

como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,74 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 1,58 (br s, 9H).

Etapa 3: ter-butil N-[5-bromo-2-nitro-4-[(trifenil-λ5-fosfaniliden)metil]fenil]-N-ter-butoxicarbonil-carbamato

A una mezcla de ter-butil N-[5-bromo-4-(bromometil)-2-nitro-fenil]-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (7,0 g, 13,72 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (100 ml) se agregó trifenilfosfina (3,6 g, 13,72 mmol, 1,0 eq.). La reacción se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo se suspendió en PE (50 ml), se agitó a 30 °C durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró para obtener ter-butil N-[5-bromo-2-nitro-4-[(trifenil-λ5-fosfaniliden)metil]fenil]-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (5,0 g, 7,23 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: m/z = 593,3 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 4: ter-butil N-[5-bromo-2-nitro-4-(oxetan-3-ilidenmetil)fenil]carbamato

A una solución enfriada (0 °C) de ter-butil N-[5-bromo-2-nitro-4-[(trifenil-λ5-fosfaniliden)metil]fenil]-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (6,0 g, 8,68 mmol, 1,0 eq.) en THF (200 ml) se agregó KOtBu (1,46 g, 13,01 mmol, 1,5 eq.) seguido de 3-oxetanona (1,25 g, 17,35 mmol, 2,0 eq.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 25 % de EtOAc en PE) para obtener ter-butil N-[5-bromo-2-nitro-4-(oxetan-3-ilidenemetil)fenil]carbamato (2,0 g, 5,19 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 5: ter-butil N-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-2-nitro-4-(oxetan-3-ilidenemetil)fenil]carbamato

A una mezcla de ter-butil N-[5-bromo-2-nitro-4-(oxetan-3-ilidenmetil)fenil]carbamato (2,00 g, 5,19 mmol, 1,0 eq.) y 3-amino-6-metilpiridazina (1,13 g, 10,38 mmol, 2,0 eq.) en 1,4-dioxano (50 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (5,07 g, 15,58 mmol, 3,0 eq.) y [tBuBrettPhos Pd(alil)]OTf (811 mg, 1,04 mmol, 0,2 eq.), y la reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas en N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se vertió en agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-100 % de EtOAc en PE) para obtener ter-

butil N-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-2-nitro-4-(oxetan-3-ilidenemetil)fenil]carbamato (2,10 g, 5,08 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: m/z = 414,2 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 6: ter-butil N-[2-amino-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-4-(oxetan-3-ilmetil)fenil]carbamato

A una mezcla de ter-butil N-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-2-nitro-4-(oxetan-3-ilidenemetil)fenil]carbamato (200 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) se agregó Pd/C (51 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.) y la reacción se agitó a 30 °C durante 3 horas en globo de H_2. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para obtener ter-butil N-[2-amino-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-4-(oxetan-3-ilmetil)fenil]carbamato (150 mg, 0,39 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite blancuzco que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 386,2 [M+H]+, ESI pos.

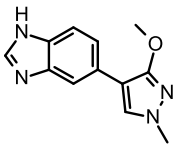
Etapa 7: N4-(6-metilpiridazin-3-il)-5-(oxetan-3-ilmetil)bencen-1,2,4-triamina

A una solución de ter-butil N-[2-amino-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-4-(oxetan-3-ilmetil)fenil]carbamato (150 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener N4-(6-metilpiridazin-3-il)-5-(oxetan-3-ilmetil)bencen-1,2,4-triamina (110 mg, 0,39 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 286,1 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 8: N-(6-metilpiridazin-3-il)-6-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina

A una solución de N4-(6-metilpiridazin-3-il)-5-(oxetan-3-ilmetil)bencen-1,2,4-triamina (150 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2 ml) se agregaron trimetil ortoformiato (574 µl, 5,26 mmol, 10 eq.) y TsOH (9 mg, 0,05 mmol, 0,1 eq.). La solución se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH 10:1) para obtener N-(6-metilpiridazin-3-il)-6-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (100 mg, 0,34 mmol, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 296,2 [M+H]+, ESI pos.

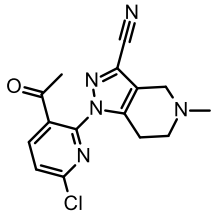
Bloque de construcción G.21: *5-(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)-1~{H}-benzimidazol*



El bloque de construcción **G.21** se preparó de forma análoga al bloque de construcción **G.9** mediante el uso de 2-cloro-5,6-dihidro-6-metil-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona (CAS: 1201924-35-7) en la etapa 1.

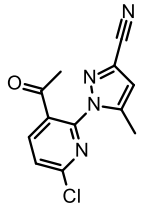
LC-MS: m/z = 265,2 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción H.1: *1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-6,7-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo*



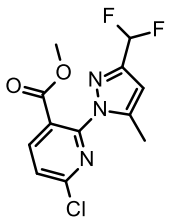
A una solución agitada de 4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo (1522689-76-4) (89 mg, 0,544 mmol, 1,0 eq.) y 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (94 mg, 0,544 mmol, 1,0 eq.) a RT en DMSO (3 ml) en una atmósfera de argón, se agregó DIPEA (190 ul, 1,09 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en H2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-50 % de EtOAc en heptano) para obtener 1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-6,7-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo (63 mg, 0,386 mmol, 71 % de rendimiento) como una espuma blanca. LC-MS: m/z = 163,2 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción H.2: *1-(3-acetil-6-cloro-2-piridil)-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo*



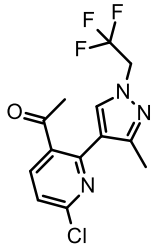
El bloque de construcción H.2 se prepara en el ejemplo 64, etapa 1.

Bloque de construcción H.3: *metil 6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato*



A una solución de metiléster de ácido 6-cloro-2-fluoro-nicotínico (500 mg, 2,64 mmol, 1,0 eq.) en DMF (4,21 ml) se agregaron 3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol (418 mg, 3,17 mmol, 1,2 eq.) y K_2CO_3 (547 mg, 3,96 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 horas. La reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-50 % de EtOAc en heptano) para obtener metil 6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxilato (315 mg, 1,04 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 302,1 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,53 - 6,72 (m, 1 H), 6,42 - 6,45 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,55 (d, *J* = 0,8 Hz, 3 H).

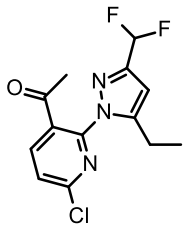
Bloque de construcción H.4: *1-[6-cloro-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona*



Una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol (bloque de construcción **A.10**) (3,71 g, 12,79 mmol, 1,0 eq.), 1-(2-bromo-6-cloro-3-piridil)etanona (3,0 g, 12,79 mmol, 1,0 eq.), K_2CO_3 (3,54 g, 25,59 mmol, 2,0 eq.) y Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (1,04 g, 1,28 mmol, 0,1 eq.) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (6 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N_2 durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta RT y

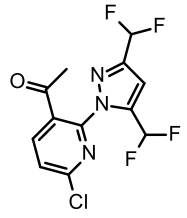
se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-25 % de EtOAc en heptano) para obtener 1-[6-cloro-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanona (3,2 g, 10,07 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: m/z = 318,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción H.5: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona*



A una solución de 3-(difluorometil)-5-etil-1H-pirazol (1015779-27-7) (192 mg, 1,31 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se agregaron 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (150 mg, 0,864 mmol, 1,0 eq.) y Cs_2CO_3 (563 mg, 1,73 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-100 % de EtOAc en heptano) para obtener *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona* (118 mg, 0,34 mmol, 25,54 %) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 300,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,01 (t, *J* = 54,3 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 2,92 (dd, *J* = 7,6, 0,7 Hz, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,19 - 1,25 (m, 4 H).

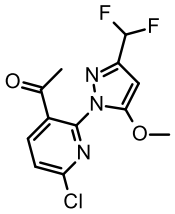
Bloque de construcción H.6: *1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-cloro-3-piridil]etanona*



1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (10 g, 57,61 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DMF (200 ml) en Ar. Se agregó Cs_2CO_3 (37,54 g, 115,23 mmol, 2,000 eq.) y la mezcla se enfrió hasta -60 °C. Se agregó una solución de 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (10,17 g, 60,49

mmol, 1,05 eq.) en DMF (50 ml) por goteo. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0 °C mientras se agitaba durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (1000 ml) y agua y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-60 % de EtOAc en heptano) para obtener 1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-cloro-3-piridil]etanona (14,7 g, 45,51 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: m/z = 322,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,54 (br t, *J* = 55,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,68 (t, *J* = 54,4 Hz, 1 H), 2,77 - 3,34 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H).

Bloque de construcción H.7: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona*



Etapa 1: 6-cloro-2-fluoro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina

A una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (5,0 g, 28,81 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (100 ml) se agregaron etilenglicol (4,82 ml, 86,42 mmol, 3,0 eq.) y TosOH (496 mg, 2,88 mmol, 0,1 eq.). La reacción se agitó a reflujo durante la noche con extracción azeotrópica de H_2O mediante trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró hasta secarse. El residuo se absorbió en EtOAc (100 ml), y la solución se lavó con H2O (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó en Na2SO4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10 % de EtOAc en PE) para obtener 6-cloro-2-fluoro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina (5,5 g, 25,27 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 218,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,02 (dd, *J* = 7,9, 9,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H).

Etapa 2: [6-cloro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]hidrazina

Una mezcla de 6-cloro-2-fluoro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina (5,0 g, 22,98 mmol, 1,0 eq.) e hidrato de hidrazina (50,0 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción

se enfrió hasta RT, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE:EtOAc 1:1) para obtener [6-cloro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]hidrazina (5,0 g, 21,77 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 230,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 3: 2-[6-cloro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]-3-(difluorometil)-1H-pirazol-5-ona

Una mezcla de [6-cloro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]hidrazina (500 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq.) y etil 4,4-difluoro-3-oxobutanoato (362 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (10 ml) se agitó a 130 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex luna C18 150 x 40 mm x 15 µm, agua con FA-ACN) para obtener 2-[6-cloro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]-3-(difluorometil)-1H-pirazol-5-ona (90 mg, 0,27 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 331,8 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12,15 - 11,52 (m, 1H), 8,24 - 8,11 (d, 1H), 7,85 - 7,69 (d, 1H), 7,02 - 6,60 (t, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,54 (br s, 2H), 1,70 - 1,53 (s, 3H).

Etapa 4: 6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina

A una mezcla de 2-[6-cloro-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-2-piridil]-5-(difluorometil)-1H-pirazol-3-ona (70 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1 ml) se agregó yodometano (30 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE:EtOAc 2:1) para obtener 6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina (20 mg, 0,06 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 346,6 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,13 - 8,02 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 6,72 - 6,34 (m, 1H), 5,97 - 5,86 (m, 1H), 3,86 - 3,83 (m, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 3H).

Etapa 5: 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona

A una solución de 6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina (80 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq.) en THF (1 ml) se agregó HCl 1 N (1,0 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (60 mg, 0,2 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 301,9 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción H.8: *1-[6-cloro-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanona*



Etapa 1: N-[(Z)-[amino-(3-bromo-2-piridil)metilen]amino]-3,3,3-trifluoro-propanamida

A una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (4,5 g, 35,15 mmol, 1,2 eq.) en DMF (20 ml) se agregaron N'-amino-3-bromo-piridin-2-carboxamidina (814263-27-9) (6,3 g, 29,3 mmol, 1,0 eq.) seguido de HATU (10,34 g, 43,94 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (10,21 ml, 58,59 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 100 % de EtOAc) para obtener N-[(Z)-[amino-(3-bromo-2-piridil)metilen]amino]-3,3,3-trifluoro-propanamida (4,0 g, 12,3 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: m/z = 324,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 2: 3-bromo-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina

Una solución de N-[(Z)-[amino-(3-bromo-2-piridil)metilen]amino]-3,3,3-trifluoro-propanamida (3,9 g, 12,0 mmol, 1,0 eq.) en etilenglicol (7,45 g, 119,97 mmol, 10,0 eq.) se agitó a 180 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-25 % de EtOAc en PE) para obtener 3-bromo-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina (2,0 g, 6,51 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 306,9 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,69 (dd, *J* = 1,4, 4,6 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 1,4, 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 3,83 (q, *J* = 10,4 Hz, 2H).

Etapa 3: 3-bromo-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]piridina

A una solución de 3-bromo-2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]piridina (2,0 g, 6,51 mmol, 1,0 eq.) en DMF (20 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,36 g, 9,77 mmol, 1,5 eq.) seguido de yodometano (1,39 g, 9,77 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-25 % de EtOAc en PE) para obtener 3-bromo-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]piridina (500 mg, 1,56 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 320,9 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 4: 3-(1-etoxivinil)-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]piridina

A una solución de 3-bromo-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]piridina (500 mg, 1,56 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (20 ml) se agregaron tributil(1-etoxivinil)estaño (844 mg, 2,34 mmol, 1,5 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (82 mg, 0,12 mmol, 0,08 eq.). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 10 minutos y se agitó a 110 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se inactivó con KF acuoso saturado (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener 3-(1-etoxivinil)-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]piridina (450 mg, 1,44 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite marrón claro que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 313,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 5: 1-[2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanona

A una solución de 3-(1-etoxivinil)-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]piridina (450 mg, 1,44 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 ml) se agregó HCl acuoso 1 N (5 ml) y la mezcla se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso

saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-25 % de EtOAc en PE) para obtener 1-[2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanona (400 mg, 1,41 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: m/z = 284,9 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,75 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,57 (q, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

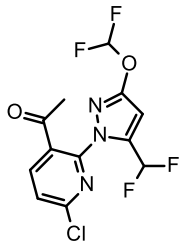
Etapa 6: 1-[2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-1-oxido-piridin-1-io-3-il]etanona

A una solución de 1-[2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanona (450 mg, 1,58 mmol, 1,0 eq.) en H_2O_2 acuoso (10,0 ml) se agregó ácido acético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con Na_2SO_3 saturado (30 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10 % de MeOH en DCM) para obtener 1-[2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-1-oxido-piridin-1-io-3-il]etanona (260 mg, 0,87 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 301,0 [M+H]+, ESI pos.

Etapa 7: 1-[6-cloro-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanona

Una solución de 1-[2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-1-oxido-piridin-1-io-3-il]etanona (260 mg, 0,87 mmol, 1,0 eq.) en $POCl_3$ (6,0 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se concentró. El residuo concentrado se inactivó lentamente mediante adición por goteo a $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) a RT con agitación vigorosa. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-40 % de EtOAc en PE) para obtener 1-[6-cloro-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanona (150 mg, 0,47 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: m/z = 318,9 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción H.9: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona*



Etapa 1: ter-butil éster de ácido 3-(difluorometil)-5-hidroxi-pirazol-1-carboxílico

Di-ter-butil dicarbonato (1,22 g, 1,3 ml, 5,58 mmol, 1,2 eq.) se agregó a una suspensión de 3-(difluorometil)-1H-pirazol-5-ol (2416700-52-0) (800 mg, 5,97 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 ml). Se agregó una solución de $NaHCO_3$ (1,17 g, 13,95 mmol, 3,0 eq.) en H_2O (15 ml) y 4-dimetilaminopiridina (9,11 mg, 74,58 umol, 0,10 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc/DCM 1:1 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener ter-butil éster de ácido 3-(difluorometil)-5-hidroxi-pirazol-1-carboxílico (1,4 g, 4,48 mmol, 75 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 135,0 [M+H-Boc]+, ESI pos.

Etapa 2: ter-butil éster de ácido 5-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)pirazol-1-carboxílico

A una mezcla de ter-butil éster de ácido 3-(difluorometil)-5-hidroxi-pirazol-1-carboxílico (283 mg, 1,21 mmol, 1,0 eq.) en DMF (12 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (1,18 g, 3,63 mmol, 3,0 eq.) y clorodifluoroacetato de sodio (276 mg, 1,81 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se vertió en H2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H2O (2 x 20 ml), salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener ter-butil éster de ácido 5-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)pirazol-1-carboxílico (1,7 g, rendimiento cuant.) como un sólido marrón claro que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: 5-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)-1H-pirazol

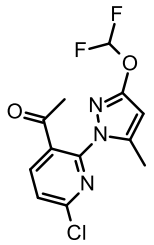
Ter-butil éster de ácido 5-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)pirazol-1-carboxílico (1,7 g, 5,98 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM (15 ml), y se agregó TFA (2,3 ml, 29,91 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción en solvente se concentró para obtener 5-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)-1H-pirazol (1,1 g,

rendimiento cuant.) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanona

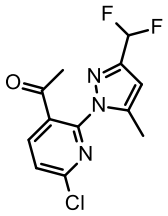
5-(difluorometoxi)-3-(difluorometil)-1H-pirazol (1,1 g, 5,96 mmol, 1,15 eq.) se disolvió en DMF (17,28 ml) en argón. Se agregaron 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (0,90 g, 5,19 mmol, 1,0 eq.) y Cs_2CO_3 (8,45 g, 25,93 mmol, 5,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en H2O (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) Y salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10-100 % de EtOAc en heptano) para obtener 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]ona (220 mg, 0,60 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/z = 338,1 [M+H]+, ESI pos.

Bloque de construcción H.10: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona*



El bloque de construcción **H.10** se preparó como el bloque de construcción **D.4**.

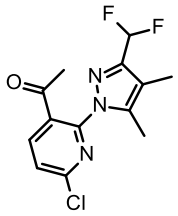
Bloque de construcción H.11: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona*



El bloque de construcción **H.11** se preparó como el bloque de construcción **D.3**.

Bloque de construcción H.12: *1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-il]-3-*

piridil]etanona



Etapa 3: ter-butil éster de ácido 3-formil-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico

Se agregó di-ter-butil dicarbonato (259 mg, 1,19 mmol, 1,1 eq.) a una suspensión de 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldehído (112466-01-0) (529 mg, 4,26 mmol, 1,0 eq.) en THF (10,58 ml) a 0 °C. Se agregó una solución de $NaHCO_3$ (1,07 g, 12,78 mmol, 3,000 eq.) en H_2O (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10-50 % de EtOAc en heptano) para obtener ter-butil éster de ácido 3-formil-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (956 mg, 4,26 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 125,0 [M+H-Boc]+, ESI pos.

Etapa 3: ter-butil éster de ácido 3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico

Ter-butil éster de ácido 3-formil-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (956 mg, 4,26 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM (20 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó DAST (4,12 g, 3,38 ml, 25,58 mmol, 6,0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C antes de calentarse hasta RT y agitarse durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener ter-butil éster de ácido 3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (1,05 g, rendimiento cuant.) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: m/z = 147,0 [M+H-Boc]+, ESI pos.

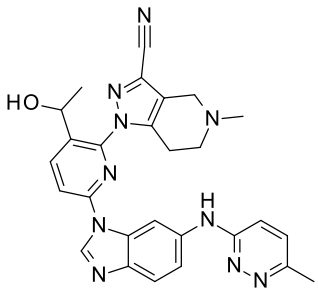
Etapa 3: 3-(difluorometil)-4,5-dimetil-1H-pirazol

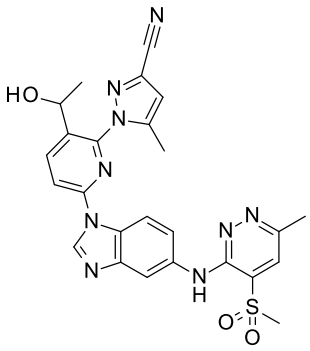
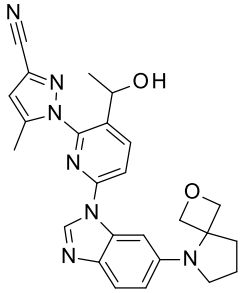
Ter-butil éster de ácido 3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (1,05 g, 4,26 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM (14 ml) y se agregó TFA (3,28 ml, 42,64 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 horas. El solvente se retiró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 10-50 % de

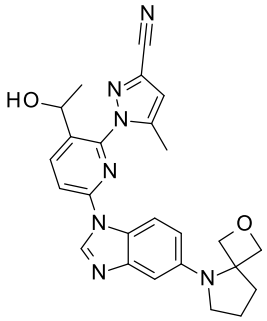
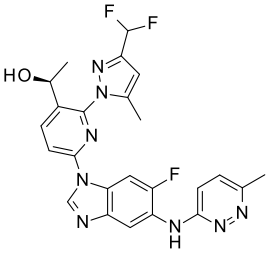
EtOAc en heptano) para obtener 3-(difluorometil)-4,5-dimetil-1H-pirazol (381 mg, 2,60 mmol, 61 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: m/z = 147,0 [M+H]+, ESI pos.

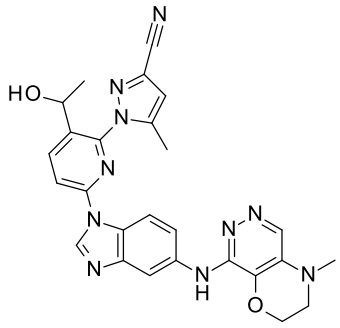
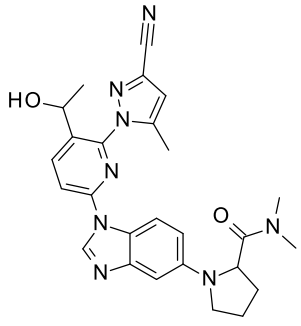
Etapa 3: 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona

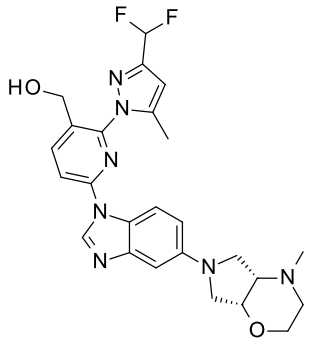
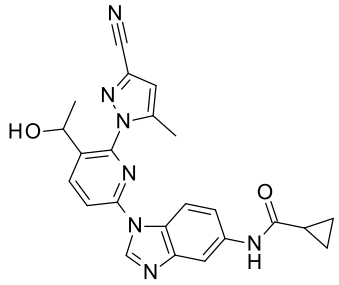
A una solución de 3-(difluorometil)-4,5-dimetil-1H-pirazol (152 mg, 1,04 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2,88 ml) se agregaron 1-(6-cloro-2-fluoro-3-piridil)etanona (150 mg, 0,864 mmol, 1,0 eq.) y Cs_2CO_3 (563 mg, 1,73 mmol, 2,000 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H2O (50 ml) y se extrajo con EtOAv (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-100 % de EtOAc en heptano) para obtener 1-[6-cloro-2-[3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanona (118 mg, 0,328 mmol, 38 %) como un polvo blancuzco. LC-MS: m/z = 300,0 [M+H]+, ESI pos. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,89 - 7,09 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,17 (s, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,10 (s, 1 H), 2,01 (s, 3 H)

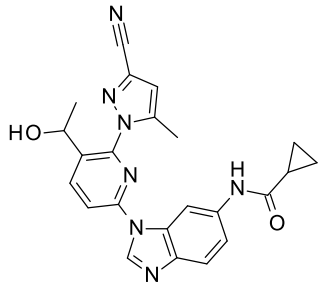
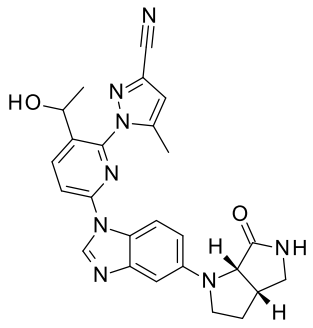
Ej.	Estructura	Nombre sistemático	Bloques de construcción	Análisis
291		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-6,7-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo	G.1 y H.1	LC-MS: m/z = 507,4 [M+H]+, ESI pos

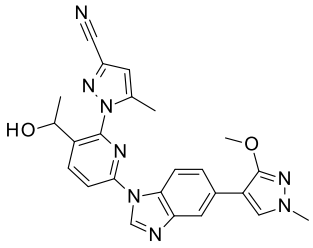
292		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-4-metilsulfonil-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.2 y H.2	LC-MS: m/z = 530,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,15 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).
295		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.3 y H.2	LC-MS: m/z = 456,4 [M+H]+, ESI pos

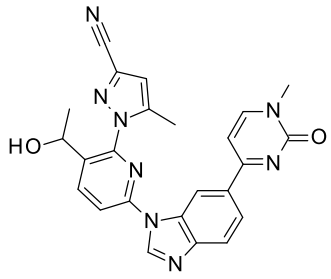
296		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.3 y H.2	LC-MS: m/z = 456,4 [M+H]+, ESI pos
301		(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.18 y H.11	LC-MS: m/z = 495,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,79 - 8,83 (m, 1 H) 8,41 - 8,45 (m, 1 H) 8,35 - 8,39 (m, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 6,55 - 6,86 (m, 1 H) 6,46 - 6,52 (m, 1 H) 4,70 - 4,73 (m, 1 H) 2,42 - 2,45 (m, 3 H) 2,29 - 2,33 (m, 3 H) 1,27 - 1,30 (m, 3 H)

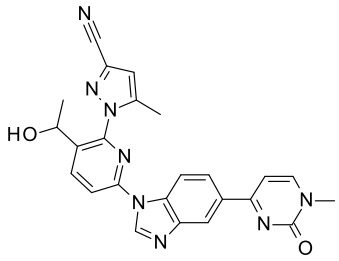
310		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metil-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.4 y H.2	LC-MS: m/z = 509,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, acetonitril-d3) δ = 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,70 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)
312		1-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]-N,N-dimetil-pirrolidin-2-carboxamida	G.5 y H.2	LC-MS: m/z = 485,3 [M+H]+, ESI pos

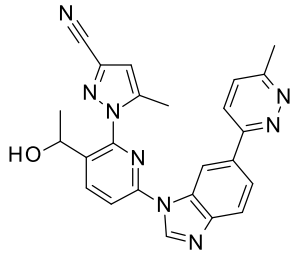
318		[6-[5-[(4*aS*,7*aR*)-4-metil-2,3,4*a*,5,7,7*a*-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol	G.6 y H.3 seguido de reducción de forma análoga al ejemplo 1, etapa 3	LC-MS: m/z = 496,4 [M+H]+, ESI pos
327		*N*-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida	G.7 y H.2	LC-MS: m/z = 428,0 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,92 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,7, 8,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,03 - 0,97 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H)

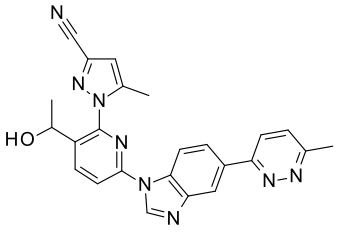
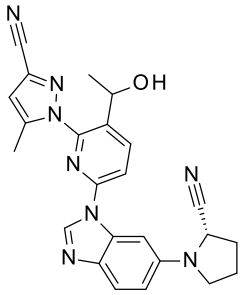
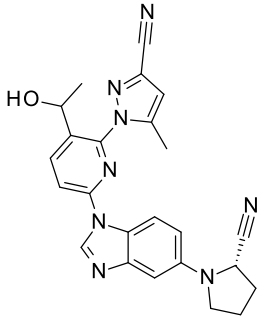
328		*N*-[3-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida	G.7 y H.2	LC-MS: m/z = 428,0 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,00 - 0,95 (m, 2H), 0,91 - 0,85 (m, 2H)
330		1-[6-[5-[(3a*S*,6a*S*)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.8 y H.2	LC-MS: m/z = 469,3 [M+H]+, ESI pos

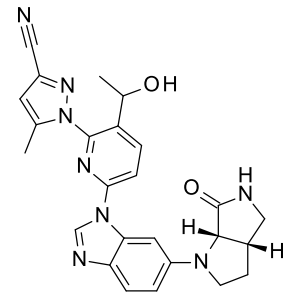
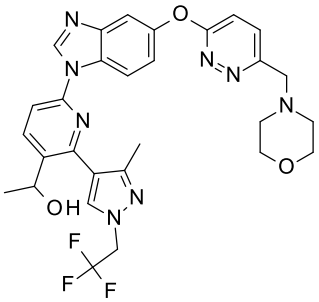
334		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.21 y H.2	LC-MS: m/z = 455,5 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ = 9,02 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 - 7,95 (m, 3H), 7,63 (dd, *J* = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,68 - 4,50 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,35 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

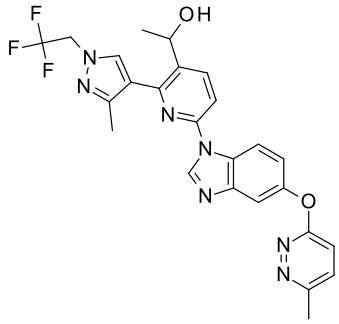
336		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(1-metil-2-oxo-pirimidin-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.9 y H.2	LC-MS: m/z = 453,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 9,03 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,6, 11,9 Hz, 2H), 8,14 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,84 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

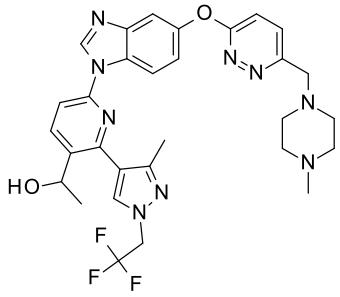
338		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(1-metil-2-oxo-pirimidin-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.9 y H.2	LC-MS: m/z = 567,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,95 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 4,0, 7,9 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,99 - 6,65 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 3,93 - 3,89 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

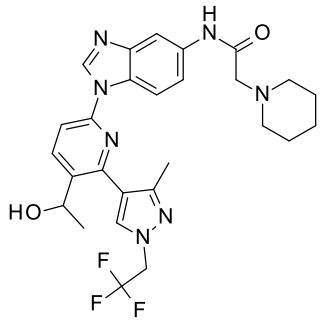
339		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.10 y H.2	LC-MS: m/z = 437,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 9,02 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

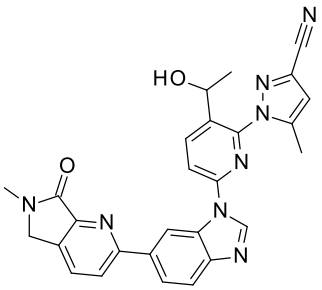
340		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.10 y H.2	LC-MS: m/z = 437,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ = 9,02 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,81 - 4,77 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)
341		1-[6-[6-[(2*S*)-2-cianopirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.11 y H.2	LC-MS: m/z = 439,32 [M+H]+, ESI pos
342		1-[6-[5-[(2*S*)-2-cianopirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.11 y H.2	LC-MS: m/z = 439,32 [M+H]+, ESI pos

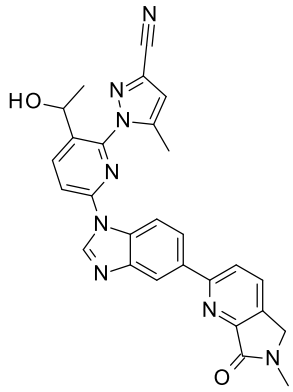
343		1-[6-[6-[(3*aS*,6*aS*)-6-oxo-2,3,3*a*,4,5,6*a*-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.8 y H.2	LC-MS: m/z = 469,32 [M+H]+, ESI pos
350		1-[2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-6-[5-[6-(morfolinometil)piridazin-3-il]oxibenzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.12 y H.4	LC-MS: m/z = 595,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 9,00 - 8,88 (m, 1H), 8,40 - 8,23 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,77 - 3,61 (m, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,42 - 2,28 (m, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

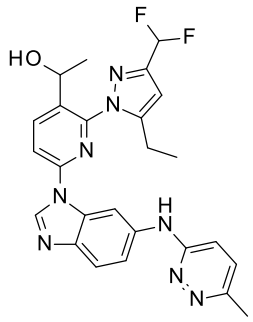
351		1-[6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol	G.13 y H.4	LC-MS: m/z = 510,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,93 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,21 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,12 - 4,93 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

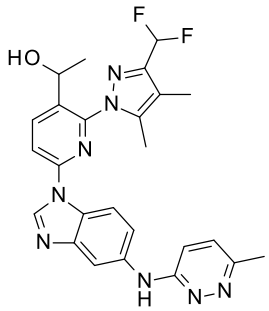
352		1-[6-[5-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridazin-3-il]oxibenzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol	G.14 y H.4	LC-MS: m/z = 608,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 9,36 - 9,28 (m, 1H), 8,41 - 8,32 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,08 - 4,96 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 2H), 3,28 - 2,97 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,80 - 2,46 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

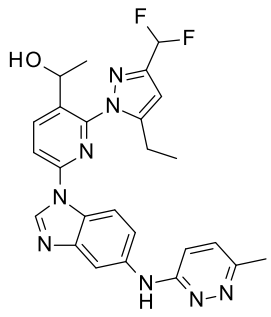
358		*N*-[1-[5-(1-hidroxietil)-6-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-2-piridil]benzimidazol-5-il]-2-(1-piperidil)acetamida	G.15 y H.4	LC-MS: m/z = 542,3 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,88 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 3,01 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,86 - 1,79 (m, 4H), 1,63 (br d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

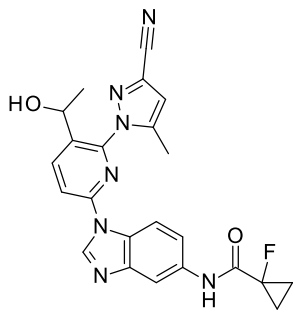
365		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.16 y H.2	LC-MS: m/z = 491,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,04 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,82 - 5,28 (brs, 1H), 4,59 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

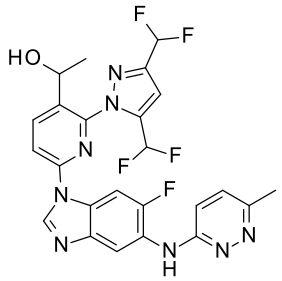
366		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.16 y H.2	LC-MS: m/z = 491,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 3H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,53 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,58 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

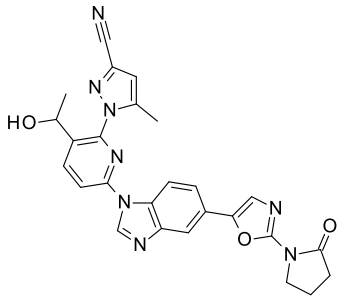
368		1-[2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.5	LC-MS: m/z = 491,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,94 - 7,14 (m, 1H), 6,62 (s, 1 H), 5,50 (d, *J* =4,3 Hz, 1 H), 4,60 - 4,64 (m, 1 H), 2,72 (q, *J* =7,5 Hz, 2 H), 2,47 - 2,48 (m, 3 H), 1,24 (d, *J* =6,3 Hz, 5 H), 1,10 (t, *J* =7,6 Hz, 3 H)

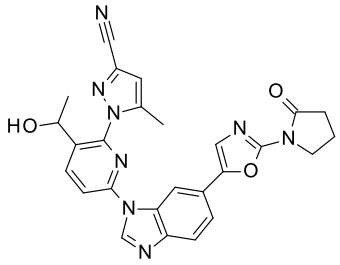
369		1-[2-[3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.12	LC-MS: m/z = 491,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,95 - 7,15 (m, 2 H), 5,43 - 5,46 (m, 1 H), 4,63 - 4,68 (m, 1 H), 2,48 (s, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H)

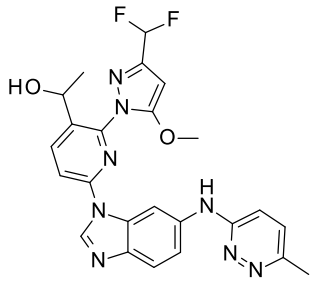
370		1-[2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.5	LC-MS: m/z = 491,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,42 - 8,44 (m, 1 H), 8,42 - 8,43 (m, 1 H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* =8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 5,48 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 4,59 - 4,67 (m, 1 H), 2,68 - 2,74 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 1,15 - 1,19 (m, 3 H)

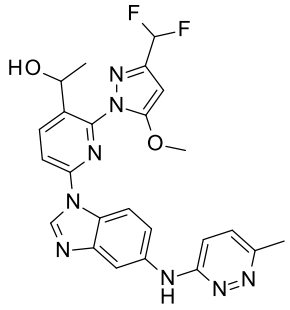
380		*N*-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]-1-fluoro-ciclopropancarboxamida	G.17 y H.2	LC-MS: m/z = 446,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0, 8,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,63 - 5,49 (m, 1H), 4,58 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,48 - 1,44 (m, 1H), 1,42 - 1,39 (m, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

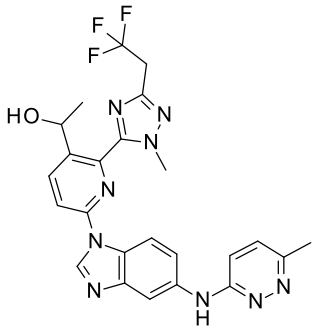
387		1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.18 y H.6	LC-MS: m/z = 531,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,06 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 7,37 - 7,49 (m, 1 H), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,24 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,23 (m, 1 H), 5,56 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 4,77 - 4,88 (m, 1 H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H)

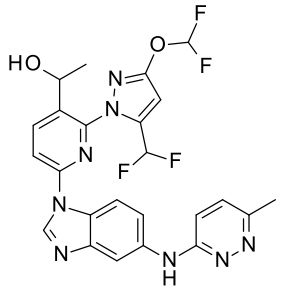
392		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.19 y H.2	LC-MS: m/z = 495,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,97 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,6, 8,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

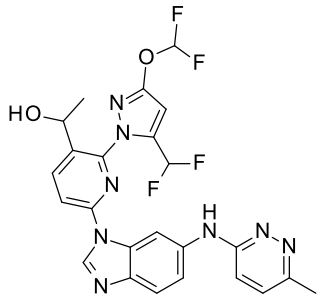
395		1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo	G.19 y H.2	LC-MS: m/z = 495,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,11 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,4, 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,56 (br d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,59 - 2,57 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

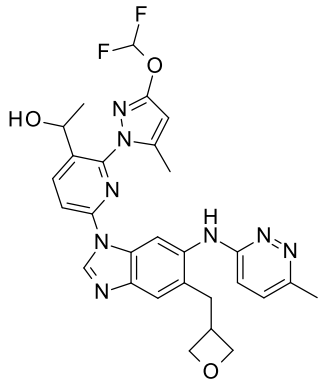
397		1-[2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.7	LC-MS: m/z = 493,4 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,88 - 8,70 (m, 2H), 8,58 - 8,46 (m, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,10 (m, 1H), 6,94 - 6,47 (m, 1H), 6,23 - 6,04 (m, 1H), 4,96 - 4,94 (m, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 3H), 2,62 - 2,49 (m, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 3H)

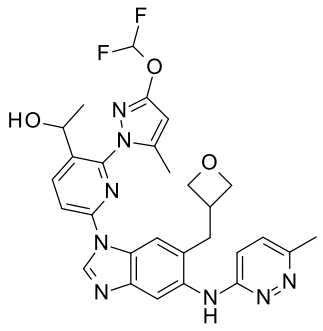
398		1-[2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.7	LC-MS: m/z = 493,4 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,98 - 8,81 (m, 1H), 8,31 (br dd, *J* = 1,8, 3,2 Hz, 1H), 8,29 - 8,16 (m, 2H), 8,14 - 7,98 (m, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,49 (m, 1H), 6,42 - 6,02 (m, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,28 - 3,82 (m, 3H), 2,63 - 2,42 (m, 3H), 1,48 - 1,31 (m, 3H)

401		1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.8	LC-MS: m/z = 510,1 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,92 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,8, 14,7 Hz, 2H), 7,65 (dd, *J* = 1,8, 8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,31 - 5,26 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

404		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.9	LC-MS: m/z = 529,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,25 - 9,28 (m, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,35 (br s, 1 H), 7,33 - 7,37 (m, 1 H), 7,11 - 7,14 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 5,51 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 4,97 (dd, *J* = 6,3, 4,5 Hz, 1 H), 2,47 - 2,48 (m, 2 H), 1,28 - 1,32 (m, 3 H)

405		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.1 y H.9	LC-MS: m/z = 529,2 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d6) d ppm 9,33 (br s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,53 - 7,56 (m, 1 H), 7,45 - 7,46 (m, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,53 (br d, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 4,98 - 5,06 (m, 1 H), 2,48 (s, 2 H), 2,43 - 2,48 (m, 1 H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H)

406		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-5-(oxetan-3-ilmetil)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.20 y H.10	LC-MS: m/z = 563,4 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,80 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,93 (dt, *J* = 1,6, 73,3 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 6,4, 12,7 Hz, 1H), 3,60 - 3,43 (m, 3H), 2,93 (dd, *J* = 4,5, 15,0 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 9,8, 14,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

407		1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-ilmetil)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol	G.20 y H.10	LC-MS: m/z = 563,4 [M+H]+, ESI pos ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d4) δ = 8,85 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 - 8,08 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 73,3 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,03 - 4,99 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 6,2, 12,3 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 3H), 3,03 (dd, *J* = 4,8, 15,0 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 9,8, 14,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,44 (dd, *J* = 1,4, 6,4 Hz, 3H)

Ensayo de actividad enzimática:

Descripción del ensayo SIK1-3, RapidFire:

En presencia de SIK2 (SIK1 o SIK3 resp.) y ATP, el péptido CHK (KKKVSRSGLYRSPSMPENLNRPR con modificación de amida arginina del extremo C) se fosforiló en una de las cuatro serinas posibles. Solo se observó una fosforilación en las

condiciones de ensayo. Se transfirieron 60 nl de cada serie de dilución de compuesto (12 puntos; factor de dilución 3, en general de 30 µM a 170 pM) en DMSO mediante dispensación acústica a la placa de ensayo y se preincubaron durante 30 min (temperatura ambiente) después de la adición de 5 µl de SIK1 (5 nM) resp., 5 µl de SIK2 (0,5 nM) o 7 µl de SIK3 (1,5 nM) en amortiguador de ensayo (HEPES 12,5 mM (pH 7,0), acetato de magnesio 10 mM, 0,005 % de BSA). Se agregaron y se incubaron solución de péptido CHK 10 µM y 5 µl de ATP 100 µM para SIK1 y SIK2, resp., 3 µl para SIK3 en amortiguador de ensayo, en condiciones ambientales durante 45 min. Se agregaron 40 µl de ácido fórmico al 0,125 % en agua para inactivar la reacción. Se utilizó espectrometría de masas RapidFire (RF) para la generación de datos como se describe más abajo. Se sumaron las especies con cargas múltiples (3-5 cargas) para la forma fosforilada y no fosforilada medidas mediante MRM (monitoreo de reacción múltiple; API5000 o 6500+) o EIC (corriente de iones extraídos; QToF), y la relación se calculó (suma de especies fosforiladas/suma de todas las especies) para la evaluación de datos. Se llevó a cabo la normalización mediante software Genedata basada en el DMSO de control no inhibidor y el inhibidor SIK disponible en el comercio a YKL-05-099 1 µM (número CAS 1936529-65-5). Los resultados del ensayo se expresaron en concentraciones inhibitorias medias máximas (IC50) y se resumen a continuación en la tabla 1.

Configuración de RapidFire:

Las muestras se aspiraron mediante vacío durante un máximo de 600 ms y se cargaron en un cartucho C4 (Agilent; N.° G9203A) durante 3000 ms a 1,5 ml/min con 0,1 % de ácido fórmico en agua. Luego, las muestras se transfirieron al espectrómetro de masas API5000 (API6500+) o QToF durante 4000 ms a 1,25 ml/min con 90 % de acetonitrilo; 10 % de agua; 0,007 % de TFA; 0,093 de ácido fórmico. El cartucho se reacondicionó durante 500 ms adicionales con 0,1 % de ácido fórmico en agua.

Configuración de MS Sciex API5000/API6500+:

Todos los análisis MS mediante el uso de la siguiente configuración de MS en modo MRM: Electropulverización positiva; voltaje de pulverización de iones: 4000 V; temperatura: 550 °C; gas de colisión: 5; gas de cortina: 15; gas 1: 40; gas 2: 42; EP: 10

Nombre	Q1	Q3	Tiempo (ms)	DP	CE	CXP
CHK(4+)	676,0	84,2	50	46	99	18
CHK(5+)	541,0	84,2	50	51	71	36

pCHK(4+)	696,0	84,2	50	66	105	18
pCHK(5+)	557,0	84,2	50	51	53	4

Configuración de MS Agilent QToF 6545

Todos los análisis MS mediante el uso de la siguiente configuración de MS en modo MS: Electropulverización positiva AJS doble; VCap: 3000 V; gas de secado y vaina: 340 °C a 8 l/min; nebulizador: 60 psig; voltaje de boquilla: 2000 V; fragmentador: 130 V; separador: 35 V; Oct1 RF Vpp: 700 V; masas de referencia en 5 espectros

Nombre	EIC	Ancho
CHK(3+)	900,8345	50 ppm
CHK(4+)	675,8789	50 ppm
CHK(5+)	540,9048	50 ppm
pCHK(3+)	927,4961	50 ppm
pCHK(4+)	695,8747	50 ppm

Tabla 1: Valores de IC50 para la inhibición de SIK1, SIK2 y SIK3:

Ejemplo	**SIK1 RF IC50 (uM)**	**SIK2 RF IC50 (uM)**	**SIK3 RF IC50 (uM)**
1	0,152	0,1054	0,3584
15	0,018	0,0128	0,0554
16	0,692	0,3133	2,1808
17	0,327	0,1546	1,1374
18	1,001	0,9881	2,8782
19	0,068	0,0265	0,1164
20	0,012	0,0050	0,0198
21	0,192	0,1350	0,5427
22	0,970	0,8490	4,4815
23	3,643	3,8778	9,0118
24	0,353	0,1915	0,7266
25	0,777	0,6051	0,9868
26	0,806	0,6986	1,4396

27	0,535	0,4729	0,7606
28	0,326	0,2681	0,7134
32	0,373	0,2594	1,3961
33	0,320	0,4017	1,9412
34	0,508	0,3771	1,6825
35	13,442	6,0804	7,4714
36	23,938	9,6846	13,5555
37	0,015	0,0049	0,0224
38	0,158	0,0584	0,2590
39	0,152	0,0249	0,1776
40	1,032	0,5166	1,6602
41	0,197	0,0917	0,2999
42	1,303	1,0425	2,0577
53	2,155	0,3201	0,4049
55	1,288	0,1030	0,1301
62	1,666	0,1894	0,1759
63	0,093	0,0346	0,1515
64	0,059	0,0005	0,0006
65	0,652	0,0637	0,0819
67	0,767	0,1321	0,0979
68	0,179	0,0277	0,0297
71	0,005	0,0014	0,0022
72	0,005	0,0010	0,0021
74	0,045	0,0366	0,1901
75	1,443	0,0384	0,0063
76	7,391	0,3269	0,0662
77	0,028	0,0101	0,0157
78	0,033	0,0114	0,0204
81	0,009	0,0023	0,0008
82	0,005	0,0022	0,0024
83	0,002	0,0015	0,0018
84	0,007	0,0053	0,0021
85	1,070	0,8181	1,9111
86	0,062	0,0060	0,0015

87	0,022	0,0096	0,0029
88	0,062	0,0022	0,0008
89	0,095	0,0012	0,0007
90	0,053	0,0009	0,0005
93	0,097	0,0005	0,0006
94	0,024	0,0166	0,0549
97	0,007	0,0002	0,0005
98	0,005	0,0042	0,0134
103	0,035	0,0288	0,0175
104	0,616	0,0104	0,0026
105	1,338	0,7826	0,2362
106	0,869	0,0211	0,0025
107	2,614	1,3681	3,5005
108	3,823	0,0426	0,0064
109	1,798	0,0278	0,0186
110	0,026	0,0002	0,0002
111	0,011	0,0014	0,0008
113	0,319	0,0760	0,0341
114	0,049	0,0470	0,6060
115	0,283	0,0039	0,0007
116	1,615	0,0471	0,0096
117	3,533	1,0245	0,3646
118	2,774	0,0364	0,0071
119	0,012	0,0018	0,0016
120	2,212	1,3104	0,3072
121	1,200	0,0224	0,0036
122	3,465	0,0330	0,0069
123	0,013	0,0099	0,0059
124	1,520	0,0360	0,0101
125	0,981	0,8630	0,8952
126	0,065	0,0745	0,2278
127	0,457	0,0137	0,0155
128	0,193	0,0895	0,1548
129	0,472	0,0039	0,0012

130	0,589	0,2145	0,3395
133	0,447	0,0077	0,0022
134	0,426	0,3447	1,2932
135	27,667	0,5889	0,1672
136	0,345	0,0130	0,0039
137	5,410	1,6396	0,7460
138	3,061	2,4523	2,7014
139	3,021	0,0504	0,0096
140	0,051	0,0388	0,1741
143	0,103	0,0007	0,0013
144	8,396	5,9159	9,2367
145	0,552	0,0090	0,0014
146	0,227	0,0346	0,0078
148	0,663	0,0103	0,0012
149	1,291	0,0084	0,0019
150	24,370	0,2070	0,0335
151	13,566	4,7077	1,8844
152	5,044	0,0821	0,0161
155	0,361	0,0902	0,0265
158	2,152	0,0419	0,0128
159	23,848	0,3059	0,0702
160	0,223	0,0032	0,0012
161	0,450	0,1807	0,0661
162	8,569	0,1981	0,0469
163	>30,000	0,9640	0,1805
164	>30,000	3,3027	0,9626
165	13,316	0,3587	0,0955
166	0,681	0,0832	0,0408
167	0,040	0,0009	0,0012
168	1,760	0,0399	0,0086
169	0,613	0,1354	0,0852
170	0,216	0,0021	0,0010
171	0,009	0,0003	0,0007
172	2,616	2,0923	1,8508

173	3,486	0,1980	0,0539
174	12,079	0,1512	0,0290
175	0,054	0,0575	0,2029
176	0,035	0,0006	0,0013
177	0,253	0,0028	0,0031
178	27,009	6,3400	10,0000
179	>30,000	0,4136	0,0743
182	15,364	0,0889	0,0257
183	2,834	0,0945	0,0175
184	1,986	2,4963	1,8968
185	0,006	0,0003	0,0007
186	-n.d.	1,2390	1,0613
187	0,070	0,0020	0,0056
188	0,087	0,0700	0,2131
189	0,186	0,0039	0,0047
190	0,084	0,0508	0,3816
191	0,053	0,0027	0,0022
192	0,196	0,0031	0,0040
193	0,068	0,0032	0,0019
194	3,333	0,2884	0,0295
195	0,020	0,0031	0,0014
197	0,015	0,0023	0,0009
198	0,391	0,0070	0,0018
199	0,245	0,1708	0,3709
201	0,111	0,0621	0,3215
202	1,016	0,5002	0,2048
203	14,434	0,5196	0,0554
204	9,948	0,1412	0,0344
205	0,003	0,0003	0,0003
206	0,072	0,0045	0,0053
207	0,027	0,0037	0,0026
208	0,462	0,0297	0,0048
212	0,453	0,2920	1,5788
213	7,585	1,5220	0,1736

214	1,429	0,0207	0,0035
215	0,347	0,3707	1,8646
216	10,840	2,2421	0,4757
219	2,205	0,0068	0,0042
220	6,742	0,1537	0,0462
223	>30,000	1,5695	0,3349
226	>30,000	0,0621	0,0217
227	4,175	0,2248	0,0286
228	0,091	0,0010	0,0009
229	0,223	0,0015	0,0004
230	7,093	0,0724	0,0197
231	1,047	0,0129	0,0020
234	0,756	0,0093	0,0011
235	0,647	0,2448	0,2012
236	0,084	0,0003	0,0003
237	7,821	0,0497	0,0528
239	>30,000	1,3860	0,3286
240	0,043	0,0003	0,0002
241	0,173	0,0018	0,0009
242	0,843	0,0095	0,0018
245	6,408	0,0725	0,0674
246	7,777	0,0295	0,0054
247	1,445	0,1736	0,0461
248	0,242	0,0018	0,0007
249	0,054	0,0022	0,0008
250	0,985	0,0252	0,0048
251	0,063	0,0003	0,0004
252	5,616	0,0468	0,0804
253	8,973	0,1611	0,0345
254	5,108	0,1504	0,0373
255	12,808	0,1936	0,0304
256	1,530	0,0220	0,0048
263	0,330	0,1438	0,1582
264	0,851	0,0026	0,0015

265	0,270	0,0016	0,0017
266	0,136	0,0010	0,0014
269	0,151	0,2107	1,0341
270	0,134	0,0008	0,0002
271	0,895	0,0073	0,0021
272	0,193	0,0024	0,0012
273	0,115	0,0012	0,0015
274	0,120	0,0012	0,0011
275	0,800	0,0061	0,0159
276	0,082	0,0023	0,0018
277	0,521	0,0020	0,0018
278	0,249	0,0020	0,0047
279	0,532	0,0047	0,0029
280	0,039	0,0263	0,1491
281	0,046	0,0006	0,0012
282	0,007	0,0004	0,0008
283	1,055	0,0215	0,0079
284	0,167	0,0021	0,0019
285	0,497	0,0116	0,0064
287	0,109	0,0008	0,0004
288	1,597	0,0132	0,0058
289	0,595	0,0124	0,0058
290	0,054	0,0006	0,0005
291	0,001	0,0012	0,0119
292	0,617	0,0342	0,0242
293	0,132	0,0060	0,0028
294	0,002	0,0003	0,0030
295	0,010	0,0196	0,2348
296	0,137	0,0770	0,0900
297	0,010	0,0062	0,0148
298	1,509	0,0274	0,0030
299	0,273	0,0024	0,0007
301	0,664	0,0035	0,0020
302	0,409	0,0007	0,0011

303	0,030	0,0004	0,0004
304	0,273	0,0954	0,0372
305	0,155	0,0017	0,0021
306	0,208	0,0016	0,0007
307	0,679	0,0078	0,0028
308	0,058	0,0004	0,0004
309	0,027	0,0003	0,0004
310	0,093	0,0011	0,0005
311	0,017	0,0003	0,0003
312	0,250	0,0796	0,0856
313	0,138	0,0011	0,0014
314	0,070	0,0524	0,0651
315	1,086	0,0073	0,0029
316	0,975	0,0151	0,0046
317	0,961	0,0076	0,0026
318	0,327	0,0501	0,0650
319	2,118	0,0067	0,0070
320	4,865	0,0653	0,0095
321	1,095	0,0192	0,0035
322	0,966	0,0163	0,0024
323	2,534	0,0485	0,0071
324	0,577	0,0105	0,0008
325	1,122	0,0214	0,0034
326	1,675	0,0671	0,0078
327	0,040	0,0072	0,0041
328	0,127	0,0661	0,0365
329	1,737	0,0590	0,0100
330	0,113	0,0260	0,0513
331	3,344	0,0715	0,0093
332	0,316	0,0053	0,0028
333	0,041	0,0251	0,0194
334	0,003	0,0016	0,0034
335	0,010	0,0010	0,0003
336	0,029	0,0286	0,1389

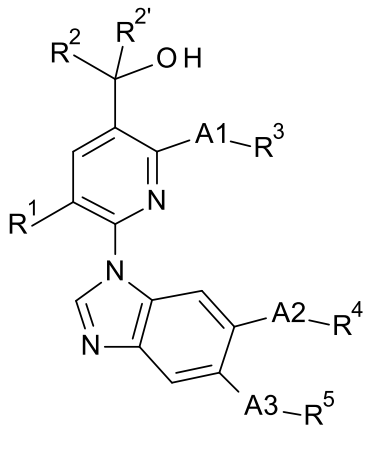
337	1,200	0,0083	0,0048
338	0,087	0,0272	0,0276
339	0,032	0,0297	0,3008
340	0,042	0,0203	0,0179
341	0,014	0,0151	0,1240
342	0,022	0,0095	0,0161
343	0,005	0,0220	0,0630
344	1,569	0,0202	0,0032
345	17,199	0,0489	0,0602
346	0,133	0,0010	0,0014
347	1,122	0,0063	0,0039
348	14,523	0,0322	0,0371
349	0,432	0,0053	0,0066
350	3,801	0,0670	0,0606
351	3,393	0,0354	0,0093
352	2,335	0,0165	0,0241
353	0,230	0,0606	0,2176
354	0,225	0,0786	0,0759
355	1,049	0,0053	0,0036
356	0,245	0,0009	0,0017
357	0,019	0,0010	0,0017
358	0,051	0,0025	0,0084
359	1,166	0,0253	0,0046
360	2,315	0,0423	0,0079
361	0,321	0,0639	0,0511
362	0,012	0,0087	0,0267
363	0,152	0,0012	0,0010
364	0,008	0,0029	0,0117
365	0,020	0,0446	0,4455
366	0,133	0,0582	0,0233
367	0,088	0,0015	0,0008
368	0,106	0,0771	1,1008
369	1,322	0,0082	0,0041
370	0,496	0,0071	0,0020

371	0,145	0,0847	0,4330
372	1,221	0,0085	0,0036
373	0,184	0,0008	0,0007
374	0,088	0,0003	0,0004
375	0,998	0,0060	0,0087
376	0,014	0,0096	0,0420
377	0,047	0,0315	0,0432
378	0,079	0,0325	0,0217
379	0,001	0,0002	0,0004
380	0,081	0,0166	0,0124
381	0,055	0,0327	0,1955
382	0,207	0,0005	0,0006
383	0,005	0,0002	0,0005
384	0,215	0,0413	0,0802
385	0,022	0,0028	0,0025
386	0,069	0,0012	0,0012
387	0,462	0,0023	0,0018
388	0,011	0,0004	0,0007
389	0,042	0,0079	0,0051
390	5,888	0,0272	0,0160
391	0,023	0,0045	0,0020
392	0,010	0,0020	0,0045
393	0,750	0,0252	0,0055
394	0,013	0,0003	0,0006
395	0,004	0,0029	0,0397
396	1,118	0,0135	0,0056
397	0,037	0,0205	0,1719
398	0,271	0,0039	0,0020
399	0,039	0,0006	0,0010
400	0,002	0,0006	0,0078
401	1,363	0,0104	0,0042
402	0,005	0,0002	0,0003
403	0,458	0,0247	0,0322
404	0,041	0,0005	0,0005

405	0,039	0,0198	0,1501
406	0,047	0,0134	0,1444
407	0,321	0,0129	0,0229

Formas de realización específicas numeradas

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, ciclopropilo, haloalquilo y alcoxialquilo;

A1 es -O-, -NR^6-, -(C=O)- o un enlace;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^3 es hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo o cicloalquilalquilo, en donde heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo y cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; si A1 es -(C=O)-, R^3 también puede ser haloalquilamino;

cada R^7 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilamino, alquilo, aminocarbonilo, amino, ciano, cicloalquilamino, haloalquilo, halocicloalquilo, halógeno, heteroarilo, hidroxicarbonilamino, alcoxialquilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo,

alcoxicarbonimidoílo, aminocarbonilo, hidroxi, cicloalquilalquilo, haloalcoxi, heterocicloalquilo y cicloalquilo;

A2 es -O-, -NH- o un enlace;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, dialquilaminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; en donde arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser halógeno o ciano;

cada R^8 se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo y alcoxiheterocicloalquilalquilo;

A3 es -O-, -NR^{10}- o un enlace;

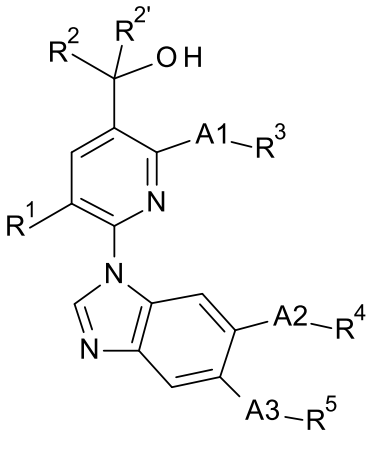
R^5 es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde cicloalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^9; si A3 es un enlace, R^5 también puede ser halógeno o ciano;

cada R^9 se selecciona independientemente de alcoxi, halógeno, dialquilaminocarbonilo, alquilo, alcoxialcoxi, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alcoxiheterocicloalquilcarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterocicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxi, hidroxialquilo, alquilheterocicloalquilo, (haloalquil)cicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilsulfonilo, (alquil)heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquiloxi, heterocicloalquilheterocicloalquilo, CH_3-O-(CH_2-CH_2-O)$_n$-, alquilaminocarbonilo y ciano; en donde n se selecciona independientemente de 5, 6, 7, 8 y 9; y

R^{10} es hidrógeno o alquilcarbonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, ciclopropilo, haloalquilo y alcoxialquilo;

A1 es -O-, -NR^6-, -(C=O)- o un enlace;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^3 es alquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo o cicloalquilalquilo, en donde heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo y cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; si A1 es -(C=O)-, R^3 también puede ser haloalquilamino;

cada R^7 se selecciona independientemente de alcoxi, alquilamino, alquilo, aminocarbonilo, amino, ciano, cicloalquilamino, haloalquilo, halocicloalquilo, halógeno, heteroarilo, hidroxicarbonilamino, alcoxialquilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxicarbonimidoílo, aminocarbonilo, hidroxi, cicloalquilalquilo, haloalcoxi, heterocicloalquilo y cicloalquilo;

A2 es -O-, -NH- o un enlace;

R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, dialquilaminoalquilo, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; en donde heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes

seleccionados independientemente de R^8; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser halógeno o ciano;

cada R^8 se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo y alcoxiheterocicloalquilalquilo;

A3 es -O-, -NH- o un enlace;

R^5 es hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilcarbonilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^9; si A3 es un enlace, R^5 también puede ser halógeno o ciano;

cada R^9 se selecciona independientemente de alcoxi, halógeno, dialquilaminocarbonilo, alquilo, alcoxialcoxi, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alcoxiheterocicloalquilcarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterocicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilsulfonilo, (alquil)heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquiloxi, heterocicloalquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilheterocicloalquilo, CH_3-O-(CH_2-CH_2-O)$_n$-, alquilaminocarbonilo y ciano; en donde n se selecciona independientemente de 5, 6, 7, 8 y 9;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o 2, en donde R^1 es hidrógeno o cloro.

4. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 a 3, en donde R^1 es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 4, en donde R^1 es halógeno, en particular cloro.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, en donde R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo y metoximetilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 6, en donde

R^2 y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y metoximetilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 7, en donde R^2 es hidrógeno y $R^{2'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo y metoximetilo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 8, en donde R^2 es alquilo y $R^{2'}$ es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 9, en donde R^2 es metilo y $R^{2'}$ es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 10, en donde A1 es -O-, -NR^6- o un enlace.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 10, en donde A1 es -O- o un enlace.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 10, en donde A1 es -O-.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 10, en donde A1 es un enlace.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 10, en donde A1 es -NR^6-.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 10, en donde A1 es -(C=O)-.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 16, en donde R^6 es hidrógeno o metilo.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 17, en donde R^6 es hidrógeno.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 18, en donde R^3 es metilo, etilo, butilo, pentilo, hidroxipentilo, hidroxibutilo, fenilo, ciclopropilmetilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, y en donde fenilo, heterocicloalquilo o

heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; si A1 es -(C=O)-, entonces R^3 también puede ser trifluoroetilamino;

cada R^7 se selecciona independientemente de aminocarbonilo, amino, ciano, metoxi, etoxi, cloro, fluoro, hidroxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometilo, metilsulfonilo, metilaminocarbonilo, metoxietilo, ciclopropilamino, difluorometoxi, oxetan-3-ilo, metilamino, 1H-pirazol-4-ilo, difluorociclopropilo, metilo, etilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 18, en donde R^3 es hidroxipentilo, hidroxibutilo, fenilo, ciclopropilmetilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, y en donde fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; si A1 es -(C=O)-, entonces R^3 también puede ser trifluoroetilamino;

cada R^7 se selecciona independientemente de aminocarbonilo, amino, ciano, metoxi, etoxi, cloro, fluoro, hidroxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometilo, metilsulfonilo, metilaminocarbonilo, metoxietilo, ciclopropilamino, difluorometoxi, oxetan-3-ilo, metilamino, 1H-pirazol-4-ilo, difluorociclopropilo, metilo, etilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 20, en donde R^3 es metilo, etilo, butilo, pentilo, hidroxipentilo, hidroxibutilo, fenilo, ciclopropilmetilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, y en donde fenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R7; y

en donde cada R^7 se selecciona independientemente de aminocarbonilo, amino, ciano, metoxi, etoxi, cloro, fluoro, hidroxi, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometilo, metilsulfonilo, metilaminocarbonilo, metoxietilo, ciclopropilamino, difluorometoxi, oxetan-3-ilo, metilamino, 1H-pirazol-4-ilo, difluorociclopropilo, metilo, etilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 21, en donde R^3 es haloalquilamino.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 22, en

donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^3 se selecciona de morfolino, pirrolidinilo, piperidilo, 2-oxopirrolidinilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidinilo), (4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinilo), pirrolidinilo, [rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrolilo], [rac-(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrolilo], [3-oxo-piperazinilo], (4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazinilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridinilo), azetidinilo, pirrolidinilo, (3-oxo-1,5,6,8-tetrahidrooxazolo[3,4-a]pirazinilo), piperazinilo, 4,7-diazaespiro[2.5]octanilo, (2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonanilo), 3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo), (5-azaespiro[2.4]heptanilo), (2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo), morfolinilo, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octanilo, (3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridinilo), 5,6-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo, 6-azaespiro[3.4]octan-6-ilo y 2-oxa-7-azaespiro[3.4]octanilo.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 23, en donde el heteroarilo del sustituyente R^3 se selecciona de 2-oxo-piridilo, 2-oxo-3-imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, 1H-benzotriazolilo, furilo, [6-oxo-1H-piridazinilo] y triazolilo.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 24, en donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^3 se selecciona de morfolino, pirrolidinilo, piperidilo, 2-oxopirrolidinilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidinilo), (4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinilo), pirrolidinilo, [rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrolilo], [rac-(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrolilo], [3-oxo-piperazinilo], (4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazinilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridinilo), azetidinilo, pirrolidinilo, (3-oxo-1,5,6,8-tetrahidrooxazolo[3,4-a]pirazinilo), piperazinilo, 4,7-diazaespiro[2.5]octanilo, (2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonanilo), 3-azabiciclo[3.2.0]heptanilo), (5-azaespiro[2.4]heptanilo), (2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo), morfolinilo, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octanilo, (3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridinilo) y 2-oxa-7-azaespiro[3.4]octanilo; y

en donde el heteroarilo del sustituyente R^3 se selecciona de 2-oxo-piridilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, isoxazolilo, pirimidinilo, 1H-benzotriazolilo, furilo, [6-oxo-1H-piridazinilo] y triazolilo.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 25, en donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^3 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, 1-piperidilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-ilo), (4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo), [rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-

pirrolo[3,2-b]pirrol-4-ilo], [rac-(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-ilo], [3-oxo-piperazin-1-ilo], (4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo), azetidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, (3-oxo-1,5,6,8-tetrahidrooxazolo[3,4-a]pirazin-7-ilo), piperazin-1-ilo, (4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-ilo), (2-oxa-5,8-diazaespiro[3.5]nonan-8-ilo), 3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-ilo), (5-azaespiro[2.4]heptan-5-ilo), (2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo), morfolin-4-ilo, 4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-ilo, (3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo), (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo) y 2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-ilo; y

en donde el heteroarilo del sustituyente de R^3 se selecciona de 2-oxo-4-piridilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 3-piridilo, piridazin-4-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-4-ilo, 4-piridilo, pirimidin-5-ilo, 1H-benzotriazol-4-ilo, 3-furilo, [6-oxo-1H-piridazin-5-ilo], 2-furilo, triazol-2-ilo, triazol-4-ilo y triazol-1-ilo.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 26, en donde R^3 es cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde heterocicloalquilo, heteroarilo y cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R7; y

en donde cada R^7 se selecciona independientemente de alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, alqiolsulfonilo, alcoxicarbonimidoilo y haloalquiloxi.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 27, en donde R^3 es ciclopropilmetilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en donde heterocicloalquilo, heteroarilo y cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7; y

en donde cada R^7 se selecciona independientemente de metilo, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, etoxi, metoxi, metilsulfonilo, metoxicarbonimidoílo, difluoroetoxi y oxetan-3-ilo.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 28, en donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^3 se selecciona de (4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo), pirrolidin-1-ilo, [rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-ilo], [3-oxo-piperazin-1-ilo] y (6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo); y

en donde el heteroarilo del sustituyente R^3 se selecciona de pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo,

pirazol-4-ilo, 3-piridilo, 4-piridilo, triazol-1-ilo y triazol-4-ilo.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 29, en donde R^3 es pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo o pirazol-4-ilo, y en donde pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo y pirazol-4-ilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^7; y

en donde cada R^7 se selecciona independientemente de metilo, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, etoxi, metoxi, difluoroetoxi y metilsulfonilo.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 30, en donde

A2 es -O-, -NH- o un enlace;

R^4 es hidrógeno, haloalquilo, alcoxialquilo, dialquilaminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; en donde arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser halógeno o ciano; si A2 es -O- o -NH-, R^4 también puede ser alquilo;

cada R^8 se selecciona independientemente de alquilo, halógeno, ciano, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo y alcoxiheterocicloalquilalquilo;

A3 es -O-, -NH- o un enlace;

R^5 es hidrógeno, alquilsulfonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilcarbonilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde arilo, cicloalquilcarbonilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^9; si A3 es un enlace, R^5 también puede ser halógeno o ciano; si A3 es -O- o -NH-, R^5 también puede ser alquilo;

cada R^9 se selecciona independientemente de alcoxi, halógeno, dialquilaminocarbonilo, alquilo, alcoxialcoxi, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alcoxiheterocicloalquilcarbonilo, haloalquilo, haloalcoxi, heterocicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxi, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilsulfonilo, (alquil)heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquiloxi, heterocicloalquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilheterocicloalquilo, CH_3-O-(CH_2-CH_2-

$O)_n$-, alquilaminocarbonilo y ciano; en donde n se selecciona independientemente de 5, 6, 7, 8 y 9;

siempre que solo uno de R^4 y R^5 pueda ser hidrógeno.

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, en donde A2 es -O- o un enlace.

33. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 32, en donde A2 es -O-.

34. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, en donde A2 es un enlace.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 31, en donde A2 es -NH-.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 35, en donde R^4 es hidrógeno, trifluorometilo, metoxietilo, dimetilaminoetilo, ciclopropilcarbonilo, morfolinoetilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metilo, (2-oxopirrolidin-1-il)metilo, (2-oxo-1-piperidil)metilo, (oxetan-3-il)metilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y en donde fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; si A2 es un enlace, R^4 puede ser también fluoro, bromo o ciano; si A2 es -O- o -NH-, R^4 puede ser también metilo;

cada R^8 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, ciano, 2-oxopirrolidin-1-ilo, metilsulfonilo, oxetan-3-ilo y (3-metoxiazetidin-1-il)metilo.

37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 36, en donde R^4 es hidrógeno, trifluorometilo, metoxietilo, dimetilaminoetilo, ciclopropilcarbonilo, morfolinoetilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metilo, (2-oxopirrolidin-1-il)metilo, (2-oxo-1-piperidil)metilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y en donde heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser fluoro, bromo o ciano; si A2 es -O- o -NH-, R^4 también puede ser metilo.

38. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 37, en donde R^4 es hidrógeno, trifluorometilo, metoxietilo, dimetilaminoetilo, ciclopropilcarbonilo, morfolinoetilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metilo, (2-oxopirrolidin-1-il)metilo, (2-oxo-1-

piperidil)metilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^8; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser fluoro, bromo o ciano; si A2 es -O-, R^4 también puede ser metilo;

cada R^8 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, ciano, metilsulfonilo, oxetan-3-ilo y (3-metoxiazetidin-1-il)metilo.

39. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 38, en donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^4 se selecciona de piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazin-3-ilo, 7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-ilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octanilo y oxetanilo; y

en donde el heteroarilo del sustituyente R^4 se selecciona de 2-oxazol-5-ilo, piridazinilo y piridilo.

40. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 39, en donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^4 se selecciona de 4-piperidilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirimidin-4-ilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilo, [rac-(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-ilo] y oxetan-3-ilo; y

en donde el heteroarilo del sustituyente R^4 se selecciona de piridazin-3-ilo y 3-piridilo.

41. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 40, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, alcoxialquilo, dialquilaminoalquilo y heterocicloalquilo; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser halógeno; si A2 es -O- o -NH-, R^4 también puede ser alquilo.

42. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 41, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, metoxietilo, dimetilaminoetilo y pirrolidin-3-ilo; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser fluoro; si A2 es -O-, R^4 también puede ser metilo.

43. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 42, en donde R^4 se selecciona de metoxietilo, dimetilaminoetilo y pirrolidin-3-ilo; si A2 es un enlace, R^4 también puede ser fluoro; si A2 es -O-, R^4 también puede ser metilo.

44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 43, en

donde R^4 es hidrógeno.

45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 44, en donde R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^8.

46. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 45, en donde cada R^8 se selecciona independientemente de metilo, fluoro, ciano, metilsulfonilo, oxetan-3-ilo y (3-metoxiazetidin-1-il)metilo.

47. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 46, en donde A3 es -O- o -NH-.

48. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 47, en donde A3 es -O-.

49. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 47, en donde A3 es -NH-.

50. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 46, en donde A3 es un enlace.

51. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 50, en donde n es 7.

52. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 51, en donde R^5 es hidrógeno, metilsulfonilo, morfolinoetilo, (2-oxopirrolidin-1-il)metilo, (2-oxo-1-piperidil)metilo, (oxetan-3-il)metilo, 1-piperidiletilcarbonilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^9; si A3 es un enlace, R^5 también puede ser fluoro o ciano; si A3 es -O- o -NH-, R^5 también puede ser metilo; y

en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, metoxi, oxetan-3-ilo, azetidin-3-ilo, azetidin-1-ilo, 3,3-difluoroazetidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, (3-metoxiazetidin-1-il)metilo, 3-metoxiazetidin-1-carbonilo, metoxietoxi, difluoroetoxi, difluorometoxi, [2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi], oxetan-3-iloxi, cloro, dimetilaminocarbonilo, ciano, metilsulfonilo, morfolinometilo, morfolino, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, CH_3-O-(CH_2-CH_2-O)$_7$-, oxetan-3-ilo, [1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-

ilo] y (2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo).

53. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 52, en donde R^5 es hidrógeno, metilsulfonilo, morfolinoetilo, (2-oxopirrolidin-1-il)metilo, (2-oxo-1-piperidil)metilo, 1-piperidiletilcarbonilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en donde heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente R^9; si A3 es un enlace, R^5 también puede ser fluoro o ciano; si A3 es -O- o -NH-, R^5 también puede ser metilo.

54. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 53, en donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^5 se selecciona de piperazinilo, pirrolidinilo, piperidilo, 2-oxo-piperidilo, 5-oxo-pirrolidinilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidinilo), oxetanilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octanilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-c]piridazinilo, [rac-(4aS,7aR)-4-metil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazinilo] y [rac-(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrolilo]), y en donde el heteroarilo del sustituyente R^5 se selecciona de (piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, (1,3,4-oxadiazolilo), (1,3,4-tiadiazolilo), (1,2,4-triazinilo), isoxazolilo, 2-oxo-pirimidinilo, 1-metil-2-oxo-piridilo, 5,6-dihidropirrolo[2,3-c]piridazin-7-ilo, 2-oxazol-5-ilo, 7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-ilo y (2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazinilo)).

55. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 54, en donde el heterocicloalquilo del sustituyente R^5 se selecciona de piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-piperidilo, 2-oxo-4-piperidilo, 5-oxo-pirrolidin-3-ilo, (1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-ilo), oxetan-3-ilo, 2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-ilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilo, [rac-(4aS,7aR)-4-metil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-ilo] y [rac-(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-ilo]), y en donde el heteroarilo del sustituyente R^5 se selecciona de (piridazin-3-ilo, pirazol-4-ilo, 3-piridilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-piridilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo, (1,3,4-oxadiazol-2-ilo), (1,3,4-tiadiazol-2-ilo), (1,2,4-triazin-3-ililo), isoxazol-3-ilo, 2-oxo-pirimidin-4-ilo, 1-metil-2-oxo-3-piridilo y (2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-ilo)).

56. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 55, en donde R^5 es pirimidin-5-ilo o piridazin-3-ilo, en donde pirimidin-5-ilo y piridazin-3-ilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^9.

57. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 56, en

donde R^5 es piridazin-3-ilo, en donde piridazin-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de R^9.

58. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 57, en donde R^5 es pirimidin-5-ilo, en donde pirimidin-5-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de R^9.

59. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 58, en donde R5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^9.

60. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 59, en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, metoxi, oxetan-3-ilo, azetidin-3-ilo, hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, (3-metoxiazetidin-1-il)metilo, 3-metoxiazetidin-1-carbonilo, metoxietoxi, difluoroetoxi, difluorometoxi, [2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi], oxetan-3-iloxi, fluoro, cloro, dimetilaminocarbonilo, (difluorometil)ciclopropilo, ciano, metilsulfonilo, morfolinometilo, morfolino, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, CH_3-O-(CH_2-CH_2-O)$_7$-, oxetan-3-ilo, [1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-ilo] y (2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo).

61. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 60, en donde cada R^9 se selecciona independientemente de metilo, metoxi, difluorometilo, (3-metoxiazetidin-1-il)metilo, metoxietoxi, difluoroetoxi, difluorometoxi, [2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi], oxetan-3-iloxi, dimetilaminocarbonilo, oxetan-3-ilo, cloro y trifluorometilo.

62. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 61, siempre que solo uno de R^4 y R^5 pueda ser hidrógeno.

63. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 62, siempre que solo uno de R^4 y R^5 pueda ser alquilo.

64. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 63, en donde R^{10} es hidrógeno.

65. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 64, en donde R^{10} es alquilcarbonilo.

66. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 65,

seleccionado de

[2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxibenzimidazol-1-il)-3-piridil]metanol;

(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol;

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol;

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)propan-1-ol;

1-(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol;

1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol;

(S)-1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol;

(R)-1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol;

ciclopropil(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol;

1-(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)propan-1-ol;

(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metanol;

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-morfolinopiridin-3-il)metanol;

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metanol;

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metanol;

5-((6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)pentan-1-ol;

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona;

4-((6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)butan-1-ol;

(S)-2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida;

(R)-2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida;

(S)-3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(R)-3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(S)-4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(R)-4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(S)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona;

(R)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona;

1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-fenoxi-3-piridil]etanol;

1-[2-anilino-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-(5,6-dimetoxibenzimidazol-1-il)-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-

metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[rac-(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-2-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-4-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

(3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo;

rac-(3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[rac-(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[rac-(1S)-1-hidroxietil]-2-

piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]piridin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(isoxazol-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida;

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona;

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona;

1-[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oximetil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oximetil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-

metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida;

1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-keto-1-metil-pirimidin-4-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-ceto-1-metil-4-piperidil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol;

1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-ceto-1-metil-pirrolidin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-(3-metil-4-piridil)-3-piridil]etanol;

1-[2-[4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-(trifluorometil)piridin-2-ol;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

1-[6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2-fluoro-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[2-[2-(metilamino)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-metoxietoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-fluoro-6-[[rac-(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il]-5-metilpirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-

metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-pirrolidin-3-iloxi-benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(1H-benzotriazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metoxi-fenol;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-2-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-[2-(1,1-diketo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-[[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida;

5-hidroxi-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]benzonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-ona;

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-

metil-pirazol-3-carbonitrilo;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

rac-(3R,5S)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-[(1R)-1-hidroxietil]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-il]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

rac-(1S)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

rac-(1R)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo;

(3S,5R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazole-4-carbonitrilo;

1-[6-(3-ciano-5-metilpirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)piridin-2-il]benzimidazol-5-carbonitrilo;

1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-metil-1-[3-metilol-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

5-metil-1-[3-metilol-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(1-etil-5-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(trifluorometil)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

metil éster de ácido 1-[3-[(1S)-1-hidroxietil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carboximídico;

1-[2-[1-(2,2-difluorociclopropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2-metoxipropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2-metoxipropil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-[(1S)-1-hidroxietil]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[1-(2,2-difluoropropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-2-

piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(2-etil-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2,2-difluoropropil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2-metoxi-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2-ciclopropil-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-6,7-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-4-metilsulfonil-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metil-3-piridil)amino]-5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-

metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]-6-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometil)pirrolidin-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2,2-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

5-(difluorometil)-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

7,7-difluoro-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5,6-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo;

5-(difluorometil)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4,5-dimetil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metil-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]-N,N-dimetil-pirrolidin-2-carboxamida;

1-[2-[1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]metanol;

[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]metanol;

[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-(7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol;

[6-[5-[(4aS,7aR)-4-metil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol;

[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-3-piridil]etanol;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-carbonitrilo;

1-[2-(5,5-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[2-(difluorometil)morfolin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(6,6-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-

il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[7-(difluorometil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

N-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida;

N-[3-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida;

1-[2-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-keto-1-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-(difluorometil)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(1-metil-2-oxo-pirimidin-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[[6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(1-metil-2-oxo-pirimidin-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-1,2,4-triazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

3-[[1-[6-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-5-[(1~{S})-1-hidroxietil]-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-~{N},~{N},6-trimetil-piridazin-4-carboxamida;

1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-[[1-[6-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-5-(hidroximetil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-6-[5-[6-(morfolinometil)piridazin-3-il]oxibenzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-

il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridazin-3-il]oxibenzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-5-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

N-[1-[5-(1-hidroxietil)-6-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-2-piridil]benzimidazol-5-il]-2-(1-piperidil)acetamida;

6-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6-azaespiro[3.4]octan-8-carbonitrilo;

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]morfolina-2-carbonitrilo;

N-[1-[6-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]ciclopropanecarboxamida;

1-[6-[6-(2,3-difluoro-4-metil-anilino)-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(difluorometil)-4-metil-pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-fluoro-6-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metil-7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metil-7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metilpirazol-1-il]-6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-il]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-fluoro-6-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-

pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-fluoro-6-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

N-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]-1-fluoro-ciclopropancarboxamida;

1-[6-[6-(6,7-dihidro-5~{H}-ciclopenta[c]piridazin-3-ilamino)-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-(6,7-dihidro-5~{H}-ciclopenta[c]piridazin-3-ilamino)-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-fluoro-4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona;

1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-fluoro-6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[5-(azetidin-1-il)piridazin-3-il]amino]-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-fluoro-6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-(7,8-dihidro-5~{H}-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilamino)-6-metoxi-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[6-(difluorometoxi)-3-metil-piridazin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-

il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-5-(oxetan-3-ilmetil)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; y

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-ilmetil)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

67. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 66, seleccionado de

[2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxibenzimidazol-1-il)-3-piridil]metanol;

(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol;

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol;

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)propan-1-ol;

1-(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol;

1-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)etan-1-ol;

(S)-1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol;

(R)-1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)etan-1-ol;

ciclopropil(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)metanol;

1-(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)propan-1-ol;

(2-(3-clorofenil)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)(ciclopropil)metanol;

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-morfolinopiridin-3-il)metanol;

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metanol;

(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridin-3-il)metanol;

5-((6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)pentan-1-ol;

1-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)pirrolidin-2-ona;

4-((6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)butan-1-ol;

(S)-2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida;

(R)-2-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzamida;

(S)-3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(R)-3-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(S)-4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(R)-4-(6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)benzonitrilo;

(S)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona;

(R)-6-(5,6-dimetoxi-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-(1-hidroxietil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona;

1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-fenoxi-3-piridil]etanol;

1-[2-anilino-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-(5,6-dimetoxibenzimidazol-1-il)-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(4-metilpiperazin-1-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[rac-(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metilpirimidin-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-2-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-

piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-4-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

(3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo;

rac-(3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[rac-(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[rac-(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]oxi]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]piridin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-

pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(isoxazol-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida;

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-bromo-5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(6-metilpiridazin-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona;

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona;

1-[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oximetil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oximetil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-metoxi-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida;

1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-keto-1-metil-pirimidin-4-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-N,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-ceto-1-metil-4-piperidil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-

metil-pirazol-3-carbonitrilo;

[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol;

1-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(5-ceto-1-metil-pirrolidin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-(3-metil-4-piridil)-3-piridil]etanol;

1-[2-[4-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-(trifluorometil)piridin-2-ol;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona;

1-[6-[6-fluoro-5-[[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2-fluoro-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-metil-amino]metil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[2-(2-cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[2-[2-(metilamino)-3-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-azetidin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(1H-pirazol-4-il)-3-piridil]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-metoxietoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-fluoro-6-[[rac-(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il]-5-metilpirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-bromo-6-[4-(oxetan-3-il)piperazino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-pirrolidin-3-iloxi-benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(1H-benzotriazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)metil]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-

metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metoxi-fenol;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-2-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-2-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-[2-(1,1-diketo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-oxo-1-piperidil)metil]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-[[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida;

5-hidroxi-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]benzonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)-1H-piridazin-6-ona;

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]furan-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-(2,2-difluorociclopropil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-

5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

rac-(3R,5S)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[5-cloro-3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-[(1R)-1-hidroxietil]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-il]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

rac-(1S)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

rac-(1R)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazol-4-carbonitrilo;

(3S,5R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]triazole-4-carbonitrilo;

1-[6-(3-ciano-5-metilpirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)piridin-2-il]benzimidazol-5-carbonitrilo;

1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-metil-1-[3-metilol-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

5-metil-1-[3-metilol-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(1-etil-5-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

68. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 67, seleccionado de

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-

pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

rac-(3R)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[rac-(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[rac-(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]piridin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol;

3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-carboxamida;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[rac-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-hexahidro-1H-pirrolo[3,2-b]pirrol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3-etoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona;

ácido fórmico;1-[[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]oximetil]ciclopropancarbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(5-metil-3-metilsulfonil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-metil-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metoxipiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-

il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[(3-metoxiazetidin-1-il)metil]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-(oxetan-3-il)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-metoxi-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-metoxietoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-pirrolidin-3-iloxi-benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-(difluorometoxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-2-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[6-[2-(1,1-diketo-1,4-tiazinan-4-il)etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(3-metoxi-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

3-[[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(oxetan-3-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[5-(difluorometil)-3-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-

5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

rac-(3R,5S)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirrolidin-3-carbonitrilo;

5-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-2-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-il]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-etil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

rac-(1S)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

rac-(1R)-1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(1-etil-3-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

5-metil-1-[3-metilol-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(1-etil-5-metil-pirazol-4-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclobutilmetil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

69. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 68, seleccionado de

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(trifluorometil)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

metil éster de ácido 1-[3-[(1S)-1-hidroxietil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carboximídico;

1-[2-[1-(2,2-difluorociclopropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2-metoxipropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2-metoxipropil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-[(1S)-1-hidroxietil]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[1-(2,2-difluoropropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(2-etil-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2,2-difluoropropil)-5-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2-metoxi-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2-ciclopropil-5-metil-4-piridil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-6,7-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-4-metilsulfonil-piridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[(6-metil-3-piridil)amino]-5-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-5-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metil-3-piridil)amino]-6-(2-morfolinoetoxi)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometil)pirrolidin-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(2,2-difluoro-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

5-(difluorometil)-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[[6-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

7,7-difluoro-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5,6-dihidro-4~{H}-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carbonitrilo;

5-(difluorometil)-1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4,5-dimetil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(4-metil-2,3-dihidropiridazino[4,5-b][1,4]oxazin-8-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]-N,N-dimetil-pirrolidin-2-carboxamida;

1-[2-[1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-

1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]metanol;

[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]metanol;

[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-(7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol;

[6-[5-[(4aS,7aR)-4-metil-2,3,4a,5,7,7a-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol;

[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]metanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]-3-piridil]etanol;

3-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-1-carbonitrilo;

1-[2-(5,5-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[2-(difluorometil)morfolin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(6,6-difluoro-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[7-(difluorometil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

N-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida;

N-[3-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]ciclopropancarboxamida;

1-[2-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-(trifluorometil)piperazin-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(2-keto-1-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(3-metoxi-1-metil-pirazol-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[2-(difluorometil)-5-metil-4-piridil]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(1-metil-2-oxo-pirimidin-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[[6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridazin-3-il]amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(1-metil-2-oxo-pirimidin-4-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-

carbonitrilo;

1-[6-[6-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(2S)-2-cianopirrolidin-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-[(3aS,6aS)-6-oxo-2,3,3a,4,5,6a-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1-il]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-1,2,4-triazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

3-[[1-[6-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-5-[(1~{S})-1-hidroxietil]-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]amino]-~{N},~{N},6-trimetil-piridazin-4-carboxamida;

1-[2-[2-(difluorometoxi)-5-metil-4-piridil]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-[[1-[6-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-5-(hidroximetil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]amino]-N,N,6-trimetil-piridazin-4-carboxamida;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-6-[5-[6-(morfolinometil)piridazin-3-il]oxibenzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-(6-metilpiridazin-3-il)oxibenzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridazin-3-il]oxibenzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-5-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-6-[5-fluoro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-(3-cloro-5-metil-pirazol-1-il)-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

N-[1-[5-(1-hidroxietil)-6-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-2-piridil]benzimidazol-5-il]-2-(1-piperidil)acetamida;

6-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-6-azaespiro[3.4]octan-8-carbonitrilo;

4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]morfolina-2-carbonitrilo;

N-[1-[6-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]-6-fluoro-benzimidazol-5-il]ciclopropanecarboxamida;

1-[6-[6-(2,3-difluoro-4-metil-anilino)-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(difluorometil)-4-metil-pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-fluoro-6-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-(6-metil-7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-(6-metil-7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metilpirazol-1-il]-6-[5-[[6-(difluorometil)piridazin-3-

il]amino]benzimidazol-1-il]piridin-3-il]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-4,5-dimetil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-etil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-fluoro-6-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-fluoro-6-(2,3,4-trifluoroanilino)benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

N-[1-[6-(3-ciano-5-metil-pirazol-1-il)-5-(1-hidroxietil)-2-piridil]benzimidazol-5-il]-1-fluoro-ciclopropancarboxamida;

1-[6-[6-(6,7-dihidro-5~{H}-ciclopenta[c]piridazin-3-ilamino)-5-fluoro-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-(6,7-dihidro-5~{H}-ciclopenta[c]piridazin-3-ilamino)-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1R)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-iloxi)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

3-fluoro-4-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona;

1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-fluoro-6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[[5-(azetidin-1-il)piridazin-3-il]amino]-6-fluoro-benzimidazol-1-il]-2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(5-fluoro-6-metil-3-piridil)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)oxi-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-(7,8-dihidro-5~{H}-pirano[4,3-c]piridazin-3-ilamino)-6-metoxi-benzimidazol-1-il]-3-

(1-hidroxietil)-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[6-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)oxazol-5-il]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[6-(difluorometoxi)-3-metil-piridazin-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometil)-5-metoxi-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2,3-difluoropropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-triazol-3-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1S)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[6-(difluorometoxi)-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-hidroxietil]-2-piridil]-5-metil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-5-(oxetan-3-ilmetil)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; y

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]-6-(oxetan-3-ilmetil)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

70. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69, seleccionado de

1-[2-[1-(2,2-difluoropropil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

(1S)-1-[2-[3-(difluorometil)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-il]-3-piridil]etanol;

5-(difluorometil)-2-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[3-(1-hidroxietil)-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-piridil]-4,5-dimetil-pirazol-3-carbonitrilo;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)triazol-4-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-pirazol-4-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

1-[6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-2-[4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-piridil]etanol;

1-[2-[1-(difluorometil)-4-metil-pirazol-3-il]-6-[5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

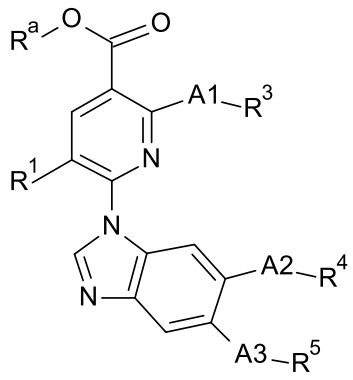
(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-(piridazin-3-ilamino)benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol; y

(1S)-1-[2-[3-(difluorometoxi)-5-metil-pirazol-1-il]-6-[6-fluoro-5-[(6-metilpiridazin-3-il)amino]benzimidazol-1-il]-3-piridil]etanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

70. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69, que comprende una de las siguientes etapas:

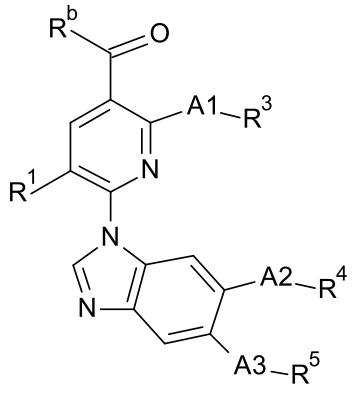
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (B1)



(B1)

con un agente reductor;

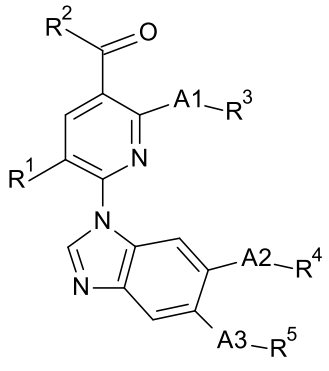
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (C1)



(C1)

con un agente reductor; o

(c) la reacción de un compuesto de fórmula (D1)



(D1)

con un compuesto de fórmula R^cMgX,

en donde A1, A2, A3, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se definen en cualquiera de las formas de realización 1 a 65, R^a es alquilo o cicloalquilo, R^b es hidrógeno o alquilo, R^c es alquilo o cicloalquilo y X es halógeno.

71. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69, cuando se elabora de acuerdo con un proceso de acuerdo con la forma de realización 70.

72. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

73. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador terapéuticamente inerte.

74. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria, vasculitis de células gigantes, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), ateroesclerosis, diabetes tipo 2 o glomerulonefritis.

75. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria, vasculitis de células gigantes, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), ateroesclerosis, diabetes tipo 2 o glomerulonefritis.

76. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria, vasculitis de células gigantes, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), ateroesclerosis, diabetes tipo 2 o glomerulonefritis.

77. Un método para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), colangitis esclerosante primaria, vasculitis de células gigantes, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), ateroesclerosis, diabetes tipo 2 o glomerulonefritis, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 69 o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.