

DEGRADADORES MACROCÍCLICOS DEL BCL6

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad en virtud del 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 63/396,381, presentada el 9 de agosto de 2022, Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/432,580, presentada el 14 de diciembre de 2022, y Solicitud Provisional de EE. UU. No. 63/465,584, presentada el 11 de mayo de 2023, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Antecedentes de la divulgación

10 Como lo demuestra la eficacia clínica de los análogos de la talidomida para el tratamiento de neoplasias hematológicas, la degradación de proteínas inducida por moléculas pequeñas ha surgido como una poderosa estrategia terapéutica. Los análogos de la talidomida, que incluyen la lenalidomida y la pomalidomida, modulan la actividad de la ligasa de ubiquitina E3 de la ligasa 4-
15 cereblon (CRBN) del Gen Nuevo Realmente Interesante de Cullin (RING) (CRL4^{CRBN}) para reclutar y ubiquitinar neosustratos que incluyen el dedo de zinc 1 de la familia Ikaros (IKZF1), IKZF3 y la caseína quinasa 1-alfa (CK1 α), lo que conduce a su degradación proteasomal (Kronke et al., Science 343:301-305 (2014); Lu et al., Science 343:305-309 (2014); Kronke et al., Nature 523:183-188
20 (2015)). Otras moléculas pequeñas que inducen la degradación de proteínas incluyen arilsulfonamidas, que promueven la destrucción de la proteína 39 del motivo de unión al ARN (RBM39) en una proteína 1 de unión al daño de CRL4-

ADN (DDB1) y el factor 15 asociado a CUL4 (DCAF15) (CRL4^{DCAF15}) de forma dependiente (Han et al., Science 356:eaal3755 (2017)).

Otros tipos de moléculas pequeñas que incluyen degradadores heterobifuncionales (también conocidos como PROTAC) (Toure et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 55:1966-1973 (2016)) se han desarrollado para un amplio intervalo de objetivos que incluyen las quinasas (Huang et al., Cell Chem. Biol. 25:88-99 (2018)), receptores nucleares (Bondeson et al., Nat. Chem. Biol. 11:611-617 (2015)) y enzimas epigenéticas (Winter et al., Science 348:1376-1381 (2015)). Estos pequeños degradadores de moléculas interactúan tanto con la ligasa E3 como con el sustrato de la proteína objetivo, promoviendo la formación de un complejo ternario sustrato-fármaco-ligasa (Nowak et al., Nat. Chem. Biol. 14:706-714 (2018); Petzold et al., Nature 532:127-130 (2016); Sievers et al., Science 362:aat0572 (2018)).

Si bien los degradadores han demostrado una eficacia notable y un agotamiento sostenido de algunas proteínas objetivo, otras proteínas han demostrado ser recalcitrantes a este enfoque. Un ejemplo de ello es la proteína del linfoma 6 de células B (BCL6), para la cual los degradadores heterobifuncionales han mostrado una modulación de objetivo insuficiente para inducir la inhibición del crecimiento (McCoull et al., ACS Chem. Biol. 13:3131-3141 (2018)).

Se identificó la BCL6 por primera vez como un locus afectado por translocaciones cromosómicas en linfomas difusos de células B grandes

(DLBCL). Actualmente se sabe que se expresa ampliamente en muchos linfomas. Su papel en la linfomagénesis se deriva de su función en el sistema inmunitario humoral, donde la regulación al alza de BCL6 es necesaria para la formación de centros germinales (GC) durante la respuesta inmunitaria humoral (Ye et al., Nat. Genet. 16:161-170 (1997); Dent et al., Science 276:89-92 (1997)). Los GC son estructuras transitorias que se forman en respuesta a la estimulación del antígeno. Dentro de los GC, las células B toleran la proliferación masiva y el efecto mutagénico de la enzima de edición de ADN AICDA para experimentar la maduración de la afinidad de la inmunoglobulina (Klein et al., Nat. Rev. Immunol. 8:22-33 (2008)). Estas actividades están orquestadas y dependen de BCL6, un poderoso represor transcripcional que silencia cientos de genes. Algunos de estos genes diana controlan la detección de daños en el ADN (es decir, ATR, CHEK1, TP53, ARF) y puntos de control de proliferación (es decir, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, PTEN) (Hatzi et al., Trends Mol. Med. 20:343-352 (2014)). BCL6 también reprime los genes necesarios para la salida de la reacción de GC y la diferenciación de células plasmáticas (por ejemplo, IRF4, PRDM1). Esto garantiza que las células B del GC tengan tiempo suficiente para adquirir la hipermutación somática de sus genes de inmunoglobulina. Por lo tanto, la supresión desregulada de estos genes objetivo podría resultar en una transformación maligna de las células B.

BCL6 también reprime numerosos oncogenes en las células B del GC, que incluyen MYC, BCL2, BM11, y CCND1 (Ci et al., Blood 113:5536-5548

(2009)). A través de esta función, BCL6 puede mitigar su propio efecto de represión del punto de control prooncogénico y de esta manera reducir el potencial de transformación maligna de las células B del GC. Este efecto se anula en presencia de translocaciones de BCL2 o MYC, que impulsan la

5 expresión de estos oncogenes a través de elementos reguladores aberrantes. La presencia de ambos MYC y/o BCL2 junto con BCL6 (independientemente de las translocaciones) es claramente perjudicial porque proporciona a las células B una supresión simultánea de los puntos de control a través de BCL6, junto con los efectos procrecimiento y supervivencia de MYC y BCL6 (Cardenas et al., Clin.

10 Cancer Res. 23:885-893 (2017)). En la respuesta inmunitaria normal, la función de BCL6 se termina por la interrupción de los complejos transcripcionales de BCL6 a través de la señalización ERK inducida por CD40 y la regulación a la baja del ARNm de BCL6 por IRF4 y PRDM1 (Polo et al., Blood 112:644-651 (2008)). La terminación de la función BCL6 es necesaria para que las células B

15 salgan de la reacción de GC.

BCL6 es un prometedor objetivo farmacológico para los linfomas no Hodgkin, tales como el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) (Cerchiatti et al., Célula cancerosa 17:400-411 (2010); Cárdenas et al., J. Clin. Invertir. 126:3351–3362 (2016)) y linfoma folicular (Bosga-Bouwer et al., Genes

20 Chromosomes Cancer 44:301-304 (2005)). La expresión patológicamente aumentada de BCL6, como resultado de la translocación somática de BCL6, mutación exónica, mutación del promotor o mutaciones en las rutas reguladoras,

es un factor desencadenante común de las neoplasias malignas de células B (Hatzl et al., Trends Mol. Med. 20:343-352 (2014)). En ratones modificados genéticamente, la sobreexpresión de BCL6 es suficiente para impulsar el desarrollo del linfoma (Cattoretti et al., Cancer Cell 7:445-455 (2005)). BCL6 actúa como un represor transcripcional maestro que permite la expresión rápida de las células B del centro germinal (GC) y la tolerancia a la inestabilidad genómica causada por la hipermutación de los genes de inmunoglobulina y la recombinación de cambio de clase (Hatzl et al., Trends Mol. Med. 20:343-352 (2014)). BCL6 reprime un amplio intervalo de genes involucrados en la respuesta al daño del ADN (Ranuncolo et al., Blood Cells Mol. Dis. 41:95-99 (2008)), puntos de control del ciclo celular (Tunyaplin et al., J. Immunol. 173:1158-1165 (2004)) y diferenciación (Phan et al., Nat. Immunol. 6:1054-1060 (2005)). Como era de esperar, la inactivación de BCL6 en las células de linfoma da como resultado estasis tumoral (Schlager et al., Oncotarget 11:875-890 (2020)). Varios inhibidores de péptidos y moléculas pequeñas dirigidos a BCL6 han mostrado eficacia in vivo, pero sólo en altas concentraciones, lo que ha limitado su traducción en agentes terapéuticos clínicos (Cerchietti et al., Cancer Cell 17:400-411 (2010); Cardenas et al., J. Clin. Invest. 126:3351-3362 (2016)).

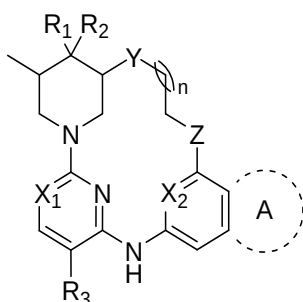
Las proteínas del complejo ancho/Tramtrack/Bric-a-brac (BTB) son una familia diversa de proteínas que se caracterizan por la presencia de un dominio de interacción de proteína-proteína común, conocido como el dominio BTB. Las proteínas BTB tienen diversas funciones que varían desde la regulación

transcripcional y la remodelación de la cromatina hasta la degradación de proteínas y la regulación del citoesqueleto. La especificidad de la función está determinada en parte por dominios adicionales presentes en una proteína BTB determinada, así como por los socios de interacción. Los estudios de proteínas BTB en *Drosophila* y los sistemas de mamíferos han revelado la importancia de estas proteínas en múltiples contextos de desarrollo, así como en el cáncer y las enfermedades neurológicas y musculoesqueléticas. Las proteínas BTB desempeñan funciones críticas en la regulación transcripcional y la remodelación de la cromatina (Chaharbakhshi et al., *Genesis* 54:505-518 (2016)).

El dominio BTB media varias funciones de BCL6, tales como la homodimerización y la interacción con proteínas correpresoras (Ghetu et al., *Mol. Cell* 29:384-391 (2008); Ahmad et al., *Mol. Cell* 12:1551-1564 (2003)). Las técnicas que interrumpen la interacción proteína-proteína entre el dominio BTB de BCL6 y sus correpresores pueden ser útiles para combatir enfermedades relacionadas con BCL6.

Sumario de la divulgación

Un primer aspecto de la presente divulgación se dirige a un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (I):



(I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente

aceptable del mismo,

en la que:

X_1 es N, CH, CCl, CF, o CCN;

5 X_2 es N o CR_4 ;

R_4 es H, alquilo (C_1 - C_4), halo, OH, NH_2 , alcoxi (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), haloalcoxi (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4), alquinilo (C_2 - C_4), NO_2 , CN, NHalquilo (C_1 - C_4), o N(alquilo C_1 - C_4)₂;

R_1 es H, OH, o halo;

10 R_2 es H, OH, o halo;

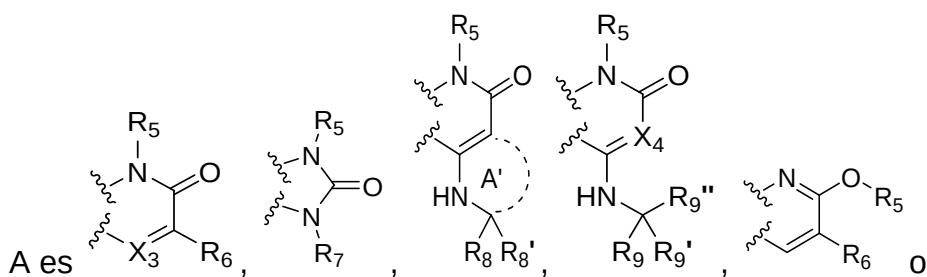
R_3 es H, halo, o CN;

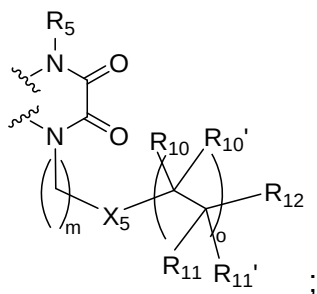
Y es CH_2 , NH, o O;

Z es CH_2 , NH, S, o O;

n es 0, 1, o 2;

15





X_3 es CH o N;

R_5 es H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), carbociclilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 7 miembros, alquilo (C_1-C_6)-carbociclilo (C_3-C_7), o carbociclilo (C_3-C_7)-heterociclilo de 4 a 7 miembros; en el que dicho alquilo, carbociclilo, o heterociclilo además se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{13} idénticos o diferentes, en los que R_{13} es alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halo, NH_2 , OH, haloalquilo (C_1-C_6), NHalquilo (C_1-C_6), o N(alquilo (C_1-C_6))₂, carbociclilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 7 miembros, o

R_5 es -L- Y_1 - Z_1 , en el que

L está ausente o es alquilenio (C_1-C_5) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_2) y oxo;

Y_1 está ausente, o es O, S, S(O), S(O)₂, NR', C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R'), N(R')C(O), N(R')C(O)N(R'), N(R')C(O)O, OC(O)N(R'), S(O)₂N(R'), o N(R')S(O)₂;

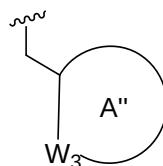
cada R' es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

Z_1 es H, alquilo (C_1-C_6), alquilenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), carbociclilo (C_3-C_{10}), o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en el que Z_1 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

- de alquilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), NH_2 , aminoalquilo (C_1-C_4), CN , OH , carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR^rR^s , OR^r , $C(O)R^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $C(O)NR^rR^s$, $N(R^r)C(O)R^r$, $S(O)_{0-2}R^r$, $S(O)_2NR^rR^s$, $N(R^r)SO_2R^r$, $Si(R^r)(R^s)R^t$ y $(CH_2)_{1-3}NR^rR^s$; en el que R^r , R^s , y R^t son cada uno
- 5 independientemente H, alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6); o R^r y R^s juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren forman un heterociclilo de 4 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), NH_2 , CN , y OH ;
- 10 R_6 es $-L_1CR_{14}R_{15}R_{16}$, o $-CH=CH-R_{16}$, en el que
- L_1 está ausente, o es O, S, alquilenos (C_1-C_4), $-O$ -alquilenos (C_1-C_4), o $-S$ -alquilenos (C_1-C_4);
- R_{14} es H o alquilo (C_1-C_4);
- R_{15} es H o alquilo (C_1-C_4), o
- 15 R_{14} y R_{15} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman un carbociclilo (C_3-C_5), heterociclilo de 4 a 7 miembros, o $C=O$;
- R_{16} es alquilo (C_1-C_6), $-NR_{17}R_{18}$, $-OR_{17}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-N(R_{18})C(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{17}R_{18}$, $-S(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-P(O)$ -(alquilo C_1-C_6)₂, $-C(NH)NH_2$, $-alquilo (C_1-C_4)-NR_{18}C(O)R_{17}$, o heterociclilo
- 20 de 4 a 7 miembros, en el que
- R_{17} es H, heterociclilo de 3 a 6 miembros, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de OH , Cl ,

F, CF₃, N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo (C₃-C₆), heterociclilo de 3 a 6 miembros, alquenilo (C₂-C₄), y alquinilo (C₂-C₄);

R₁₈ es H o alquilo (C₁-C₄);



R₇ es H, metilo, -(CH₂)₁₋₃W₁W₂, o , en el que

5 W₁ es CR₁₉R_{19'} o C(O);

R₁₉ y R_{19'} son independientemente H, alquilo (C₁-C₂), F, OH, CN, NO₂, alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), NH₂, NHalquilo (C₁-C₂), o N(alquilo C₁-C₂)₂, o

R₁₉ y R_{19'} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman
10 C(O), carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 3 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₂), halo, haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), alquilamino (C₁-C₂), NH₂, CN, y OH;

W₂ es CN, OH, heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, C(O)-alquilo (C₁-C₂),
15 S(O)₂-alquilo (C₁-C₂), S(O)(NH)-alquilo (C₁-C₂), C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃, CR₂₀R₂₁R₂₂, NH₂, NHalquilo (C₁-C₂), o N(alquilo C₁-C₂)₂, en el que

R₂₀ es H, alquilo (C₁-C₂), F, Cl, Br, OH, NH₂, CN, NO₂, alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), o haloalcoxi (C₁-C₂);

R₂₁ es H, alquilo (C₁-C₂), F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo
20 (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), o -Y₂-L₂-Z₂, en el que

Y_2 está ausente, o es O, S, S(O), S(O)₂, NR', C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R'), N(R')C(O), S(O)₂N(R'), o N(R')SO₂;

L_2 está ausente o es alquileo (C₁-C₂);

Z_2 es H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que Z_2 se sustituye
5 opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), NH₂, CN, OH, C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)NR'R', y N(R')C(O)R', en el que cada R' es independientemente H o alquilo (C₁-C₄);

10 o R_{20} y R_{21} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₂), halo, haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), alquilamino (C₁-C₂), NH₂, CN, y OH;

R_{22} es alquilo (C₁-C₂), -C(O)OR'', OR'', -C(O)NR'', NR''R'', fenilo, o
15 heteroarilo de 5 miembros, en el que cada R'' es independientemente H o alquilo (C₁-C₂);

A'' es carbociclilo (C₄-C₆) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₂), halo, OH, oxo, CN, y alcoxi (C₁-C₂);

20 W_3 es NR₂₃ o CR₂₄R_{24'}, en el que

R_{23} es H, alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), -C(O)CH₃, o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

R_{24} y $R_{24'}$ son independientemente H, alquilo (C_1-C_2), ciclopropilo, F, Cl, Br, OH, NH_2 , CN, NO_2 , haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), -C(O)OR'', NR''R'', fenilo, o heteroarilo de 5 miembros;

R_8 es H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), o CN, en el que dicho alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), OH, alcoxi (C_1-C_2), NH_2 , Nhalquilo (C_1-C_2), N(alquilo (C_1-C_2))₂, aminoalquilo (C_1-C_2), y halo;

R_8' es H, alquilo (C_1-C_4), CN, haloalquilo (C_1-C_4), o $-Y_3-L_3-Z_3$, en el que Y_3 está ausente, o es C(O)O, o C(O)N(R'');

L_3 está ausente o es alquilenio (C_1-C_2);

Z_3 es H, alquilo (C_1-C_6), fenilo, cicloalquilo (C_3-C_6), o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que Z_3 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_2), halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), NH_2 , NO_2 , CN, y OH, o

R_8 y R_8' , junto con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren, forman un carbociclilo (C_4-C_6), o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

A' es un heterociclilo de 6 o 7 miembros, que en adición a R_8 y R_8' , se sustituye además opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo (C_1-C_2), ciclopropilo, espiro-ciclopropilo, halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), NH_2 , CN, y OH;

X_4 es CR_{25} o N, en el que

R_{25} es H, F, Cl, o metilo;

R_9 es H, alquilo (C_1-C_2), cicloalquilo (C_3-C_4), haloalquilo (C_1-C_2), CN, alquenilo (C_2-C_4), o alquinilo (C_2-C_4);

R_9' es alquilo (C_1-C_4), CN, haloalquilo (C_1-C_4), o $-Y_4-L_4-Z_4$, en el que

Y_4 está ausente, o es C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R''), o S(O)₂N(R'');

5 L_4 está ausente o es alquilenio (C_1-C_2) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_2) y oxo;

Z_4 es H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo, carbociclilo (C_3-C_6) cicloalquenilo (C_3-C_6), o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que Z_4 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes
10 independientemente seleccionados de oxo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), NH₂, NO₂, CN, OH, C(O)R^u, C(O)OR^u, OC(O)R^u, C(O)NR^uR^u, y N(R^u)C(O)R^u, en el que cada R^u es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), o

Z_4 es $-Q-L_5-W_4$, en el que

15 Q está ausente, o es O, NH, o Nalquilo (C_1-C_2);

L_5 está ausente o es alquilenio (C_1-C_2) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo y alquilo (C_1-C_2);

W_4 es alquilo (C_1-C_4), fenilo, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquenilo (C_3-C_6), o heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que W_4 se sustituye opcionalmente por uno
20 o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), NH₂, NO₂, CN, u OH; o

R_9 y R_9' , junto con el átomo de carbono al cual se adhieren, forman un carbociclilo (C_3-C_{10}) o un heterociclilo de 4 a 10 miembros, que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, alquilo (C_1-C_2), halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), alquilamino (C_1-C_2), NH_2 , NO_2 , CN , u OH ; o el carbociclilo (C_3-C_{10}) o heterociclilo de 4 a 10 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, y el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C_1-C_2), halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), alquilamino (C_1-C_2), NH_2 , NO_2 , CN , u OH ;

R_9'' es H , alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), CN , NO_2 , acetilenilo, fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho alquilo, fenilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH , y NH_2 ;

X_5 está ausente, o es carbociclilo (C_3-C_6) carbociclilo (C_3-C_6)($C=O$), o SO_2 ;

R_{10} y R_{10}' son cada uno independientemente H , alquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), o

R_{10} y R_{10}' , junto con el mismo átomo de carbono al cual se adhieren, forman carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carbociclilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{10a} idénticos o diferentes, en el que R_{10a} es alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), halo, NH_2 , OH ,

haloalquilo (C_1-C_6), NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, carbociclilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 6 miembros, o

R_{10} y R_{11} , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren, forman carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

5 R_{11} y R_{11}' son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), o

R_{11} y R_{11}' , junto con el mismo átomo de carbono al cual se adhieren, forman C=O, carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{11a}
 10 idénticos o diferentes, en los que cada R_{11a} es independientemente alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), halo, NH_2 , OH, haloalquilo (C_1-C_6), NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, o en el que dos grupos R_{11a} , junto con el mismo átomo de carbono al cual se adhieren, forman C=O;

15 R_{12} es H, OH, NH-alquilo (C_1-C_6), NH-hidroxialquilo (C_1-C_6), NH-aminoalquilo (C_1-C_6), NH-carbociclilo (C_3-C_6) NH-heterociclilo de 4 a 6 miembros, NH-alquilo (C_1-C_6)-carbociclilo (C_3-C_6) o NH-alquilo (C_1-C_6)-heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carbociclilo, o heterociclilo además se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{12a}
 20 idénticos o diferentes, en los que cada R_{12a} es independientemente alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), halo, NH_2 , OH, haloalquilo (C_1-C_6),

C₆), NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

m es 0, 1, o 2; y

o es 0 o 1.

- 5 Otro aspecto de la presente divulgación se dirige a una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se dirige a un
 10 procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que implica actividad aberrante de BCL6 que implica administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas realizaciones, la
 15 enfermedad o trastorno es una enfermedad inflamatoria.

En algunas realizaciones, el cáncer es una neoplasia maligna linfoide. En algunas realizaciones, la neoplasia maligna linfoide es linfoma periférico de células T (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crónica (CLL),
 20 leucemia/linfoma linfoblástico agudo (ALL), linfoma cutáneo de células T, leucemia mieloide crónica, o linfoma no Hodgkin de células B.

Descripción detallada

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la materia objeto de la presente memoria. Como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado para facilitar la comprensión de la presente divulgación.

Como se utilizan en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “una composición” incluye mezclas de dos o más de dichas composiciones, la referencia a “un inhibidor” incluye mezclas de dos o más de dichos inhibidores, y similares.

A menos que se indique lo contrario, el término “aproximadamente” significa dentro del 10 % (por ejemplo, dentro del 5 %, 2 % o 1 %) del valor particular modificado por el término “aproximadamente”.

El término transicional “que comprende”, que es sinónimo de “que incluye”, “que contiene” o “caracterizado por”, es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas de procedimiento adicionales no mencionados. Cuando se utiliza en el contexto del número de heteroátomos en una estructura heterocíclica, significa el grupo heterocíclico que tiene ese número mínimo de heteroátomos. Por el contrario, la frase transitoria “que consiste en” excluye

cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación. La frase transitoria “que consiste esencialmente en” limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados “y aquellos que no afectan materialmente la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s)” de la divulgación.

5 Con respecto a los compuestos de la presente divulgación, y en la medida en que se utilicen en la presente memoria los siguientes términos para describirlos con más detalle, se aplican las siguientes definiciones.

 Como se utiliza en la presente memoria, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada. En
 10 algunas realizaciones, el radical alquilo es un grupo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, y en la medida en que no se divulgue lo contrario para cualquiera de uno o más grupos de los compuestos de la fórmula (I), el radical alquilo es un grupo C_0-C_6 , C_0-C_5 , C_0-C_3 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 o C_1-C_3 (en el que el alquilo C_0 se refiere a un enlace). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, 1-
 15 propilo, 2-propilo, i-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, y 3,3-dimetil-2-butilo. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo
 20 alquilo C_1-C_3 . En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo alquilo C_1-C_2 . En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo metilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “alquileo” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que liga el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene desde uno hasta seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileo puede estar adherida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. En algunas realizaciones, y en la medida en que no se divulgue lo contrario para cualquiera de uno o más grupos de los compuestos de la fórmula (I), un grupo alquileo contiene de uno a cuatro átomos de carbono (alquileo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquileo contiene de uno a tres átomos de carbono (alquileo C₁-C₃). En otras realizaciones, un grupo alquileo contiene de uno a dos átomos de carbono (alquileo C₁-C₂). En otras realizaciones, un grupo alquileo contiene un átomo de carbono (alquileo C₁).

Como se utiliza en la presente memoria, el término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Un alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternatively, orientaciones “E” y “Z”. En algunas realizaciones, el radical alquenilo es un grupo C₂-C₁₅. En algunas realizaciones, y en la medida en que no se divulgue lo contrario para cualquiera de uno o más grupos de los compuestos de la fórmula (I), el radical alquenilo es un grupo C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₃. Los ejemplos incluyen etenilo o

vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “alquinilo” se refiere a
 5 un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, el radical alquinilo es un grupo C_2-C_{15} . En algunas realizaciones, y en la medida en que no se divulgue lo contrario para cualquiera de uno o más grupos de los compuestos de la fórmula (I), el radical alquinilo es C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_3 . Los ejemplos
 10 incluyen etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

Los términos “alcoxilo” o “alcoxi” como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical de oxígeno adherido al mismo, y que es el punto de adhesión. En algunas realizaciones, el grupo alcoxilo es metoxi, etoxi, propiloxi o tert-butoxi. Un “éter”
 15 son dos grupos hidrocarbilo ligados covalentemente por un oxígeno. de acuerdo con lo anterior, el sustituyente de un alquilo que convierte a ese alquilo en un éter es o se asemeja a un alcoxilo, tal como se puede representar por uno de -O-alquilo, -O-alquenilo y -O-alquinilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “halógeno” (o “halo” o
 20 “haluro”) se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “grupo cíclico” se refiere en sentido amplio a cualquier grupo que, utilizado solo o como parte de

una fracción más grande, contiene un sistema de anillo saturado, parcialmente saturado o aromático, por ejemplo, grupos carbocíclicos (cicloalquilo, cicloalquenilo), heterocíclicos (heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo), arilo y heteroarilo. Los grupos cíclicos pueden tener uno o más sistemas de anillos (por ejemplo, fusionados). Por lo tanto, por ejemplo, un grupo cíclico puede contener uno o más grupos carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “carbocíclico” (también “carbociclilo”) se refiere a un grupo que, utilizado solo o como parte de una fracción más grande, contiene un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, que está solo o es parte de una fracción más grande (por ejemplo, un grupo alquilcarbocíclico). El término carbociclilo incluye sistemas de anillos mono-, bi-, tri-, fusionados, puenteados y espiro, y combinaciones de los mismos. En una realización, el carbociclilo incluye de 3 a 10 átomos de carbono (C_3-C_{10}). En una realización, el carbociclilo incluye de 3 a 6 átomos de carbono (C_3-C_6). En una realización, el carbociclilo incluye de 5 a 6 átomos de carbono (C_5-C_6). En algunas realizaciones, el carbociclilo, como un biciclo, incluye C_6-C_{10} . En otra realización, el carbociclilo, como sistema espiro, incluye C_5-C_{11} . Los ejemplos representativos de carbociclicos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, y

fenilo; los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 11 átomos en el anillo incluyen sistemas de anillo [4,3], [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], tales como por ejemplo biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, naftaleno y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos representativos de espirocarbociclos incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano. El término carbociclilo incluye sistemas de anillos arilo como se define en la presente memoria. El término carbociclilo también incluye anillos de cicloalquilo (por ejemplo, carbociclos mono-, bi- o espiro saturados o parcialmente insaturados). El término grupo carbocíclico también incluye un anillo carbocíclico fusionado a uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos cíclicos diferentes (por ejemplo, anillos arilo o heterocíclico), donde el radical o punto de adhesión está en el anillo carbocíclico.

Por lo tanto, el término carbocíclico también abarca grupos carbociclilalquilo que, como se utilizan en la presente memoria, se refieren a un grupo de la fórmula $-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileo. El término carbocíclico también abarca grupos carbociclilalcoxi que, como se utilizan en la presente memoria, se refieren a un grupo unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $--O--R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “arilo” utilizado solo o como parte de una fracción más grande (por ejemplo, “aralquilo”, en la que el átomo de carbono terminal en el grupo alquilo es el punto de adhesión, por

ejemplo, un grupo bencilo), “aralcoxi” en el que el átomo de oxígeno es el punto de adhesión, o “aroxialquilo” en el que el punto de adhesión está en el grupo arilo) se refiere a un grupo que incluye un sistema de anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico, que incluye anillos fusionados, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático. En algunas realizaciones, el grupo aralcoxi es un grupo benzoxi. El término “arilo” se puede utilizar indistintamente con el término “anillo arilo”. En una realización, arilo incluye grupos que tienen 6-12 átomos de carbono. En otra realización, arilo incluye grupos que tienen 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, y similares, que pueden estar sustituidos o sustituidos independientemente por uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Un arilo particular es el fenilo. En algunas realizaciones, un grupo arilo incluye un anillo arilo fusionado a uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos cíclicos diferentes (por ejemplo, anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos), donde el radical o punto de adhesión está en el anillo arilo.

Por lo tanto, el término arilo abarca los grupos aralquilo (por ejemplo, bencilo) que, como se divulgó anteriormente, se refieren a un grupo de la fórmula $-R^c$ -arilo donde R^c es una cadena de alquileo tal como metileno o etileno. En algunas realizaciones, el grupo aralquilo es un grupo bencilo opcionalmente sustituido. El término arilo también abarca grupos aralcoxi que, como se utilizan en la presente memoria, se refieren a un grupo unido a través de un átomo de

oxígeno de la fórmula --O—R^c--arilo donde R^c es una cadena de alquileo tal como metileno o etileno.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “heterociclilo” se refiere a un “carbociclilo” que, utilizado solo o como parte de una fracción más grande, contiene un sistema de anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo o un grupo que contiene heteroátomos (por ejemplo, O, N, N(O), S, S(O) o S(O)₂). El término heterociclilo incluye sistemas de anillos mono-, bi-, tri-, fusionados, puenteados y espiro, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un heterociclilo se refiere a un sistema de anillo heterociclilo de 3 a 12 miembros. En algunas realizaciones, un heterociclilo se refiere a un sistema de anillo saturado, tal como un sistema de anillo heterociclilo saturado de 3 a 12 miembros. En algunas realizaciones, un heterociclilo se refiere a un sistema de anillo heteroarilo, tal como un sistema de anillo heteroarilo de 5 a 12 miembros. El término heterociclilo también incluye heterocicloalquilo C₂-C₈, que es un sistema de anillo mono-, bi- o espiro saturado o parcialmente insaturado que contiene de 2 a 8 carbonos y uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo incluye 3-12 átomos de anillo e incluye sistemas de anillo monociclos, biciclos, triciclos y espiro, en los que los átomos en el anillo son carbono y de uno a 5 átomos en el anillo es un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno. En algunas realizaciones, el

heterociclilo incluye monociclos de 3 a 7 miembros que tienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. En algunas realizaciones, el heterociclilo incluye monociclos de 4 a 6 miembros que tienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. En algunas realizaciones, el

5 heterociclilo incluye monociclos de 3 miembros. En algunas realizaciones, el heterociclilo incluye monociclos de 4 miembros. En algunas realizaciones, el heterociclilo incluye monociclos de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo incluye de 0 a 3 enlaces dobles. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el heterociclilo incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

10 Cualquier heteroátomo de nitrógeno o azufre se puede oxidar opcionalmente (por ejemplo, NO, SO, SO₂), y cualquier heteroátomo de nitrógeno se puede sustituir opcionalmente (por ejemplo, metilo, isopropilo) y/o cuaternizar (por ejemplo, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Los ejemplos representativos de heterociclos incluyen oxirano, aziridino, tiirano, azetidino, oxetano, tetra-

15 ditetano, 1,3-ditetano, pirrolidino, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofurano, tetrahidropirano, dihidrotieno, tetrahidrotieno, imidazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolino, dihidropirano, tetrahidropirano, hexahidrotiopirano, hexahidropirimidino, oxazino, tiazino, tioxano, homopiperazino, homopiperidino, azepano, oxepano,

20 tiepano, oxazepino, oxazepano, diazepano, 1,4-diazepano, diazepino, tiazepino, tiazepano, tetrahidrotiopirano, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, 1,1-dioxoisotiazolidinonilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo,

4,5,6,7-tetrahidro[2H]indazolilo, tetrahydrobenzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]imidazolilo, 1,6-dihidroimidazol[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridinilo, tiazinilo, tiofenilo, oxazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiadinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tiatriadinilo, oxatriadinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo,

5 dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, tiapiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditanilo, ditiolanilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, pirimidin-2,4-dionilo, piperazinonilo, piperazindionilo, pirazolidinilimidazolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-

10 azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 8-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, azaespiro[3.5]nonanilo, azaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decan-2-ilo,

15 azaespiro[5.5]undecanilo, tetrahydroindolilo, octahydroindolilo, tetrahydroisoindolilo, tetrahydroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo. Ejemplos de heterociclos de 5 miembros que contienen un átomo de azufre u oxígeno y de uno a tres átomos de nitrógeno son tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), oxazolilo (por

20 ejemplo, oxazol-2-ilo), y oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo). Los ejemplos de heterociclos de 5 miembros que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo (por ejemplo, imidazol-2-ilo),

triazolilo (por ejemplo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo y 1,2,4-triazol-5-ilo) y tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazol-5-ilo). Los ejemplos representativos de heterociclicos de 5 miembros fusionados con benzo incluyen benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Ejemplos de heterociclicos de 6 miembros que contienen de uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno son piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, y pirid-4-ilo), pirimidilo (por ejemplo, pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-3-ilo), y pirazinilo. En algunas realizaciones, un grupo heterocíclico incluye un anillo heterocíclico fusionado a uno o más (por ejemplo, 1 o 2) grupos cíclicos diferentes (por ejemplo, anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos), donde el radical o punto de adhesión está en el anillo heterocíclico, y en algunas realizaciones en las que el punto de adhesión es un heteroátomo contenido en el anillo heterocíclico.

Por lo tanto, el término heterocíclico abarca grupos N-heterociclilo que, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a un grupo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y donde el punto de adhesión del grupo heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el grupo heterociclilo. Los ejemplos representativos de grupos N-heterociclilo incluyen 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-imidazolinilo y 1-imidazolidinilo. El término heterocíclico también abarca grupos heterociclilo C que, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a un

grupo heterociclilo que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de adhesión del grupo heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el grupo heterociclilo. Los ejemplos representativos de radicales heterociclilo C incluyen 2- o 3-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo y 2- o 3-pirrolidinilo. El término heterocíclico también abarca grupos heterociclilalquilo que, como se divulgó anteriormente, se refieren a un grupo de la fórmula $-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileo. El término heterocíclico también abarca grupos heterociclilalcoxi que, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $--O--R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “heteroarilo” utilizado solo o como parte de una fracción más grande (por ejemplo, “heteroarilalquilo” (también “heteroaralquilo”) o “heteroarilalcoxi” (también “heteroaralcoxi”)) se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 5 a 12 átomos en el anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene al menos un heteroátomo. En una realización, el heteroarilo incluye grupos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros donde uno o más átomos en el anillo son O, N o S. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, imidazopiridilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, purinilo, deazapurinilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo,

benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, y 1,2,3-triazol-5-ilo. El término “heteroarilo” también incluye grupos en los que un heteroarilo está fusionado a uno o más
5 anillos cíclicos (por ejemplo, carbociclilo o heterociclilo), donde el radical o punto de adhesión está en el anillo heteroarilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, indolizinilo, isoindolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo,
10 quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi- o tricíclico. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo incluye un anillo heteroarilo fusionado a uno o más (por ejemplo, 1 o 2) grupos cíclicos diferentes (por
15 ejemplo, anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos), donde el radical o punto de adhesión está en el anillo heteroarilo, y en algunas realizaciones donde el punto de adhesión es un heteroátomo contenido en el anillo heterocíclico.

Por lo tanto, el término heteroarilo abarca grupos N-heteroarilo que, como se utilizan en la presente memoria, se refieren a un grupo heteroarilo como se
20 definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de adhesión del grupo heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el grupo heteroarilo. El término heteroarilo también abarca

grupos heteroarilo C que, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a un grupo heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de adhesión del grupo heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el grupo heteroarilo. El término heteroarilo también abarca grupos

5 heteroarilalquilo que, como se divulgó anteriormente, se refieren a un grupo de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. El término heteroarilo también abarca grupos heteroaralcoxi (o heteroarilalcoxi) que, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a un grupo unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula --

10 $O-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es un grupo alquileo como se definió anteriormente.

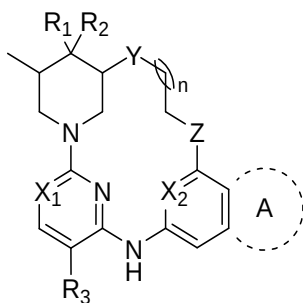
A menos que se indique lo contrario, y en la medida en que no se defina más detalladamente para ningún grupo(s) en particular en los compuestos de la fórmula (I), cualquiera de los grupos descritos en la presente memoria puede

15 estar sustituido o no sustituido. En la medida en que no se indique lo contrario para ningún grupo(s) en particular, los ejemplos representativos de sustituyentes pueden incluir grupos alquilo (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_1), alquilo sustituido (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_1 sustituido), alcoxi (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_1), alcoxi

20 sustituido (por ejemplo, C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_1 sustituido), haloalquilo (por ejemplo, CF_3), alquenilo (por ejemplo, C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_2), alquenilo sustituido (por ejemplo, C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_2),

alquinilo (por ejemplo, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₂), alquinilo sustituido (por ejemplo, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₂ sustituido), cíclico (por ejemplo, C₃-C₁₂, C₅-C₆), cíclico sustituido (por ejemplo, C₃-C₁₂, C₅-C₆ sustituido), carbocíclico (por ejemplo, C₃-C₁₂, C₅-C₆), carbocíclico sustituido (por ejemplo, C₃-C₁₂ sustituido, C₅-C₆), heterocíclico (por ejemplo, de 3 a 12 miembros, de 5 a 6 miembros), heterocíclico sustituido (por ejemplo, de 3 a 12 miembros, de 5 a 6 miembros), arilo (por ejemplo, bencilo y fenilo), arilo sustituido (por ejemplo, bencilo sustituido o fenilo sustituido), heteroarilo (por ejemplo, piridilo o pirimidilo), heteroarilo sustituido (por ejemplo, piridilo sustituido o pirimidilo sustituido), aralquilo (por ejemplo, bencilo), aralquilo sustituido (por ejemplo, bencilo sustituido), halo, hidroxilo, ariloxi (por ejemplo, C₆-C₁₂, C₆), ariloxi sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₂, C₆), alquiltio (por ejemplo, C₁-C₆), alquiltio sustituido (por ejemplo, C₁-C₆ sustituido), ariltio (por ejemplo, C₆-C₁₂, C₆), ariltio sustituido (por ejemplo, C₆-C₁₂, C₆ sustituido), ciano, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, tio, tio sustituido, sulfinilo, sulfinilo sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfinamida, sulfinamida sustituida, sulfonamida, sulfonamida sustituida, urea, urea sustituida, carbamato, carbamato sustituido, aminoácidos y peptídicos.

En términos generales, los compuestos de la divulgación se representan por la fórmula (I):



(I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente

aceptable del mismo,

en la que:

X_1 es N, CH, CCl, CF, o CCN;

5 X_2 es N o CR_4 ;

R_4 es H, alquilo (C_1 - C_4), halo, OH, NH_2 , alcoxi (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), haloalcoxi (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4), alquinilo (C_2 - C_4), NO_2 , CN, NHalquilo (C_1 - C_4), o N(alquilo C_1 - C_4)₂;

R_1 es H, OH, o halo;

10 R_2 es H, OH, o halo;

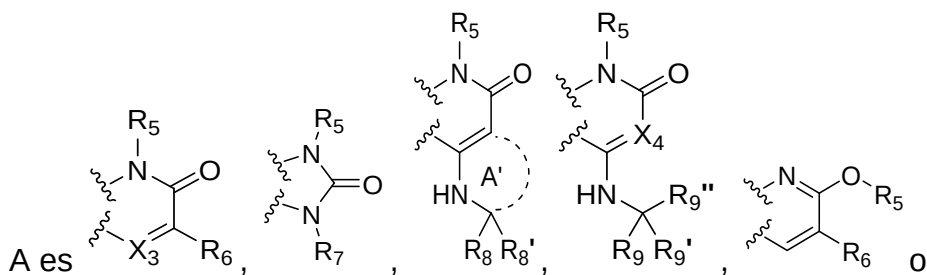
R_3 es H, halo, o CN;

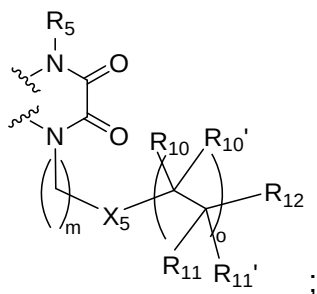
Y es CH_2 , NH, o O;

Z es CH_2 , NH, S, o O;

n es 0, 1, o 2;

15





X_3 es CH o N;

R_5 es H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6), carbociclilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 7 miembros, alquilo (C_1-C_6)-carbociclilo (C_3-C_7), o carbociclilo (C_3-C_7)-heterociclilo de 4 a 7 miembros; en el que dicho alquilo, carbociclilo, o heterociclilo además se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{13} idénticos o diferentes, en los que R_{13} es alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halo, NH_2 , OH, haloalquilo (C_1-C_6), NHalquilo (C_1-C_6), o N(alquilo (C_1-C_6))₂, carbociclilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 7 miembros, o

10 R_5 es -L- Y_1 - Z_1 , en el que

L está ausente o es alquilenio (C_1-C_5) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_2) y oxo;

Y_1 está ausente, o es O, S, S(O), S(O)₂, NR', C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R'), N(R')C(O), N(R')C(O)N(R'), N(R')C(O)O, OC(O)N(R'), S(O)₂N(R'), o

15 N(R')S(O)₂;

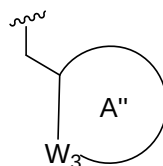
cada R' es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

Z_1 es H, alquilo (C_1-C_6), alquilenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), carbociclilo (C_3-C_{10}), o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en el que Z_1 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados

- de alquilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), NH_2 , aminoalquilo (C_1-C_4), CN , OH , carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR^rR^s , OR^r , $C(O)R^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $C(O)NR^rR^s$, $N(R^r)C(O)R^r$, $S(O)_{0-2}R^r$, $S(O)_2NR^rR^s$, $N(R^r)SO_2R^r$, $Si(R^r)(R^s)R^t$ y $(CH_2)_{1-3}NR^rR^s$; en el que R^r , R^s , y R^t son cada uno
- 5 independientemente H , alquilo (C_1-C_6), o cicloalquilo (C_3-C_6); o R^r y R^s juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos se adhieren forman un heterociclilo de 4 a 9 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), NH_2 , CN , y OH ;
- 10 R_6 es $-L_1CR_{14}R_{15}R_{16}$, o $-CH=CH-R_{16}$, en el que
- L_1 está ausente, o es O , S , alquilenos (C_1-C_4), $-O$ -alquilenos (C_1-C_4), o $-S$ -alquilenos (C_1-C_4);
- R_{14} es H o alquilo (C_1-C_4);
- R_{15} es H o alquilo (C_1-C_4), o
- 15 R_{14} y R_{15} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman un carbociclilo (C_3-C_5), heterociclilo de 4 a 7 miembros, o $C=O$;
- R_{16} es alquilo (C_1-C_6), $-NR_{17}R_{18}$, $-OR_{17}$, $-C(O)R_{17}$, $-C(O)OR_{17}$, $-N(R_{18})C(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{17}R_{18}$, $-S(O)$ -alquilo (C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-P(O)$ -(alquilo C_1-C_6)₂, $-C(NH)NH_2$, $-alquilo (C_1-C_4)-NR_{18}C(O)R_{17}$, o heterociclilo
- 20 de 4 a 7 miembros, en el que
- R_{17} es H , heterociclilo de 3 a 6 miembros, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido por uno o más grupos idénticos o diferentes seleccionados de OH , Cl ,

F, CF₃, N(alquilo C₁-C₄)₂, carbociclilo (C₃-C₆), heterociclilo de 3 a 6 miembros, alquenilo (C₂-C₄), y alquinilo (C₂-C₄);

R₁₈ es H o alquilo (C₁-C₄);



R₇ es H, metilo, -(CH₂)₁₋₃W₁W₂, o , en el que

5 W₁ es CR₁₉R_{19'} o C(O);

R₁₉ y R_{19'} son independientemente H, alquilo (C₁-C₂), F, OH, CN, NO₂, alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), NH₂, NHalquilo (C₁-C₂), o N(alquilo C₁-C₂)₂, o

R₁₉ y R_{19'} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman
10 C(O), carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 3 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₂), halo, haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), alquilamino (C₁-C₂), NH₂, CN, y OH;

W₂ es CN, OH, heteroarilo de 5 o 6 miembros, fenilo, C(O)-alquilo (C₁-C₂),
15 S(O)₂-alquilo (C₁-C₂), S(O)(NH)-alquilo (C₁-C₂), C(O)OCH₃, C(O)NHCH₃, CR₂₀R₂₁R₂₂, NH₂, NHalquilo (C₁-C₂), o N(alquilo C₁-C₂)₂, en el que

R₂₀ es H, alquilo (C₁-C₂), F, Cl, Br, OH, NH₂, CN, NO₂, alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₂), o haloalcoxi (C₁-C₂);

R₂₁ es H, alquilo (C₁-C₂), F, Cl, Br, OH, CN, NO₂, alcoxi (C₁-C₂), haloalquilo
20 (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), o -Y₂-L₂-Z₂, en el que

Y_2 está ausente, o es O, S, S(O), S(O)₂, NR', C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R'), N(R')C(O), S(O)₂N(R'), o N(R')SO₂;

L_2 está ausente o es alquileo (C₁-C₂);

Z_2 es H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), fenilo, carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que Z_2 se sustituye
5 opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), NH₂, CN, OH, C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)NR'R', y N(R')C(O)R', en el que cada R' es independientemente H o alquilo (C₁-C₄);

10 o R_{20} y R_{21} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₂), halo, haloalquilo (C₁-C₂), haloalcoxi (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), alquilamino (C₁-C₂), NH₂, CN, y OH;

R_{22} es alquilo (C₁-C₂), -C(O)OR'', OR'', -C(O)NR'', NR''R'', fenilo, o
15 heteroarilo de 5 miembros, en el que cada R'' es independientemente H o alquilo (C₁-C₂);

A'' es carbociclilo (C₄-C₆) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₂), halo, OH, oxo, CN, y alcoxi (C₁-C₂);

20 W_3 es NR₂₃ o CR₂₄R_{24'}, en el que

R_{23} es H, alquilo (C₁-C₂), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), -C(O)CH₃, o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

R_{24} y $R_{24'}$ son independientemente H, alquilo (C_1-C_2), ciclopropilo, F, Cl, Br, OH, NH_2 , CN, NO_2 , haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), -C(O)OR'', NR''R'', fenilo, o heteroarilo de 5 miembros;

5 R_8 es H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), o CN, en el que dicho alquilo o cicloalquilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), OH, alcoxi (C_1-C_2), NH_2 , Nhalquilo (C_1-C_2), N(alquilo (C_1-C_2))₂, aminoalquilo (C_1-C_2), y halo;

R_8' es H, alquilo (C_1-C_4), CN, haloalquilo (C_1-C_4), o $-Y_3-L_3-Z_3$, en el que Y_3 está ausente, o es C(O)O, o C(O)N(R'');

10 L_3 está ausente o es alquilenio (C_1-C_2);

Z_3 es H, alquilo (C_1-C_6), fenilo, cicloalquilo (C_3-C_6), o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que Z_3 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_2), halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), NH_2 , NO_2 , CN, y OH, o

15 R_8 y R_8' , junto con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren, forman un carbociclilo (C_4-C_6), o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

A' es un heterociclilo de 6 o 7 miembros, que en adición a R_8 y R_8' , se sustituye además opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo (C_1-C_2), ciclopropilo, espiro-ciclopropilo, 20 halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), NH_2 , CN, y OH;

X_4 es CR₂₅ o N, en el que

R_{25} es H, F, Cl, o metilo;

R_9 es H, alquilo (C_1-C_2), cicloalquilo (C_3-C_4), haloalquilo (C_1-C_2), CN, alquenilo (C_2-C_4), o alquinilo (C_2-C_4);

R_9' es alquilo (C_1-C_4), CN, haloalquilo (C_1-C_4), o $-Y_4-L_4-Z_4$, en el que

Y_4 está ausente, o es C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R''), o S(O)₂N(R'');

5 L_4 está ausente o es alquilenio (C_1-C_2) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_2) y oxo;

Z_4 es H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_2-C_4), fenilo, carbociclilo (C_3-C_6) cicloalquenilo (C_3-C_6), o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que Z_4 se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes
10 independientemente seleccionados de oxo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), NH₂, NO₂, CN, OH, C(O)R^u, C(O)OR^u, OC(O)R^u, C(O)NR^uR^u, y N(R^u)C(O)R^u, en el que cada R^u es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), o

Z_4 es $-Q-L_5-W_4$, en el que

15 Q está ausente, o es O, NH, o Nalquilo (C_1-C_2);

L_5 está ausente o es alquilenio (C_1-C_2) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo y alquilo (C_1-C_2);

W_4 es alquilo (C_1-C_4), fenilo, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquenilo (C_3-C_6), o heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que W_4 se sustituye opcionalmente por uno
20 o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), NH₂, NO₂, CN, u OH; o

R_9 y R_9' , junto con el átomo de carbono al cual se adhieren, forman un carbociclilo (C_3-C_{10}) o un heterociclilo de 4 a 10 miembros, que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, alquilo (C_1-C_2), halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), alquilamino (C_1-C_2), NH_2 , NO_2 , CN , u OH ; o el carbociclilo (C_3-C_{10}) o heterociclilo de 4 a 10 miembros se fusiona opcionalmente a un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, y el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C_1-C_2), halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), alquilamino (C_1-C_2), NH_2 , NO_2 , CN , u OH ;

R_9'' es H , alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), CN , NO_2 , acetilenilo, fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho alquilo, fenilo, o heteroarilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH , y NH_2 ;

X_5 está ausente, o es carbociclilo (C_3-C_6) carbociclilo (C_3-C_6)($C=O$), o SO_2 ;

R_{10} y R_{10}' son cada uno independientemente H , alquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), o

R_{10} y R_{10}' , junto con el mismo átomo de carbono al cual se adhieren, forman carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carbociclilo, o heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{10a} idénticos o diferentes, en el que R_{10a} es alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), halo, NH_2 , OH ,

haloalquilo (C_1-C_6), NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, carbociclilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 6 miembros, o

R_{10} y R_{11} , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren, forman carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

5 R_{11} y R_{11}' son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), o

R_{11} y R_{11}' , junto con el mismo átomo de carbono al cual se adhieren, forman $C=O$, carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{11a}

10 idénticos o diferentes, en los que cada R_{11a} es independientemente alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), halo, NH_2 , OH, haloalquilo (C_1-C_6), NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, carbociclilo (C_3-C_6) o heterociclilo de 4 a 6 miembros, o en el que dos grupos R_{11a} , junto con el mismo átomo de carbono al cual se adhieren, forman $C=O$;

15 R_{12} es H, OH, NH-alquilo (C_1-C_6), NH-hidroxialquilo (C_1-C_6), NH-aminoalquilo (C_1-C_6), NH-carbociclilo (C_3-C_6) NH-heterociclilo de 4 a 6 miembros, NH-alquilo (C_1-C_6)-carbociclilo (C_3-C_6) o NH-alquilo (C_1-C_6)-heterociclilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carbociclilo, o heterociclilo además se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{12a}

20 idénticos o diferentes, en los que cada R_{12a} es independientemente alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-alcoxi (C_1-C_3), halo, NH_2 , OH, haloalquilo (C_1-C_6),

C₆), NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, carbociclilo (C₃-C₆) o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

m es 0, 1, o 2; y

o es 0 o 1.

5 En algunas realizaciones, Z es O. En algunas realizaciones, Z es CH₂.

En algunas realizaciones, y es CH₂. En algunas realizaciones, y es O. En algunas realizaciones, y es NH.

En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2.

10 En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son cada uno H. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son cada uno halo. En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son cada uno F.

En algunas realizaciones, R₃ es Halo. En algunas realizaciones, R₃ es Cl.

En algunas realizaciones, X₁ es N.

15 En algunas realizaciones, X₂ es CH.

En algunas realizaciones, Z es O y Y es CH₂. En algunas realizaciones, Z es O y Y es O. En algunas realizaciones, Z es O y Y es NH. En algunas realizaciones, Z es CH₂ y Y es CH₂. En algunas realizaciones, Z es CH₂ y Y es O. En algunas realizaciones, Z es CH₂ y Y es NH.

20 En algunas realizaciones, Z es O, y es CH₂, y n es 1. En algunas realizaciones, Z es O, Y es O, y n es 1. En algunas realizaciones, Z es O, y es NH, y n es 1. En algunas realizaciones, Z es CH₂, Y es CH₂, y n es 1. En algunas

realizaciones, Z es CH_2 , y es O , y n es 1. En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es NH , y n es 1.

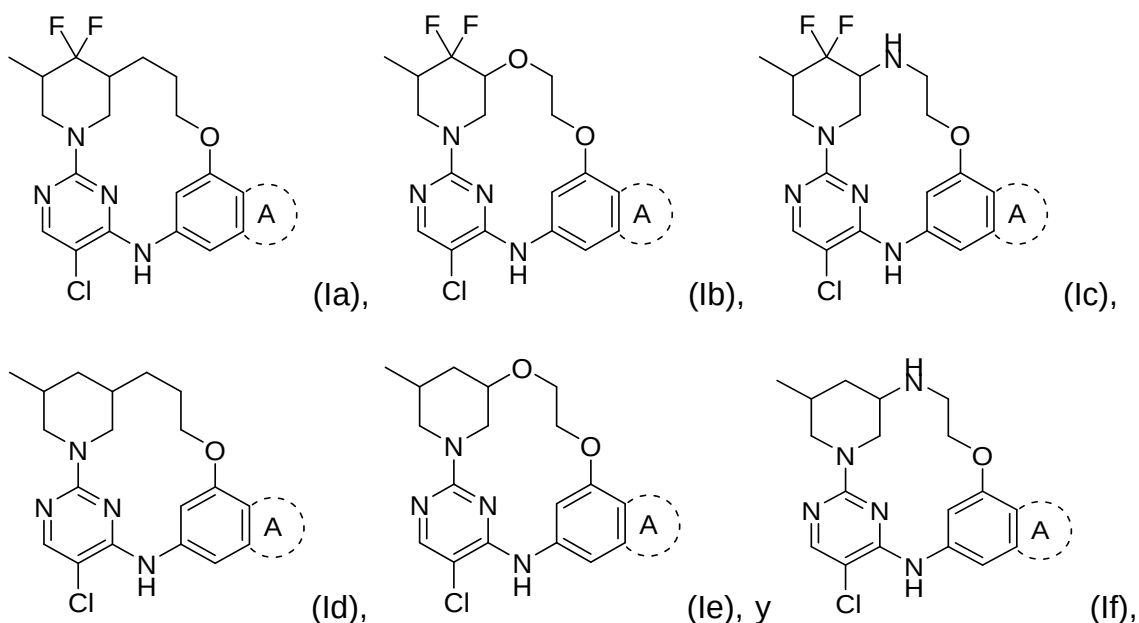
En algunas realizaciones, Z es O , y es CH_2 , n es 1, y R_1 y R_2 son cada uno H o F . En algunas realizaciones, Z es O , y es O , n es 1, y R_1 y R_2 son cada uno H o F . En algunas realizaciones, Z es O , y es NH , n es 1, y R_1 y R_2 son cada uno H o F . En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es CH_2 , n es 1, y R_1 y R_2 son cada uno H o F . En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es O , n es 1, y R_1 y R_2 son cada uno H o F . En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es NH , n es 1, y R_1 y R_2 son cada uno H o F .

En algunas realizaciones, Z es O , y es CH_2 , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , y R_3 es Cl . En algunas realizaciones, Z es O , y es O , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , y R_3 es Cl . En algunas realizaciones, Z es O , y es NH , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , y R_3 es Cl . En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es CH_2 , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , y R_3 es Cl . En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es O , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , y R_3 es Cl . En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es NH , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , y R_3 es Cl .

En algunas realizaciones, Z es O , y es CH_2 , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , R_3 es Cl , y X_1 y X_2 son independientemente N o CH . En algunas realizaciones, Z es O , y es O , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , R_3 es Cl , y X_1 y X_2 son independientemente N o CH . En algunas realizaciones, Z es O , y es NH , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F , R_3 es Cl , y X_1 y X_2 son independientemente N o CH . En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es CH_2 , n es 1, R_1 y R_2 son cada

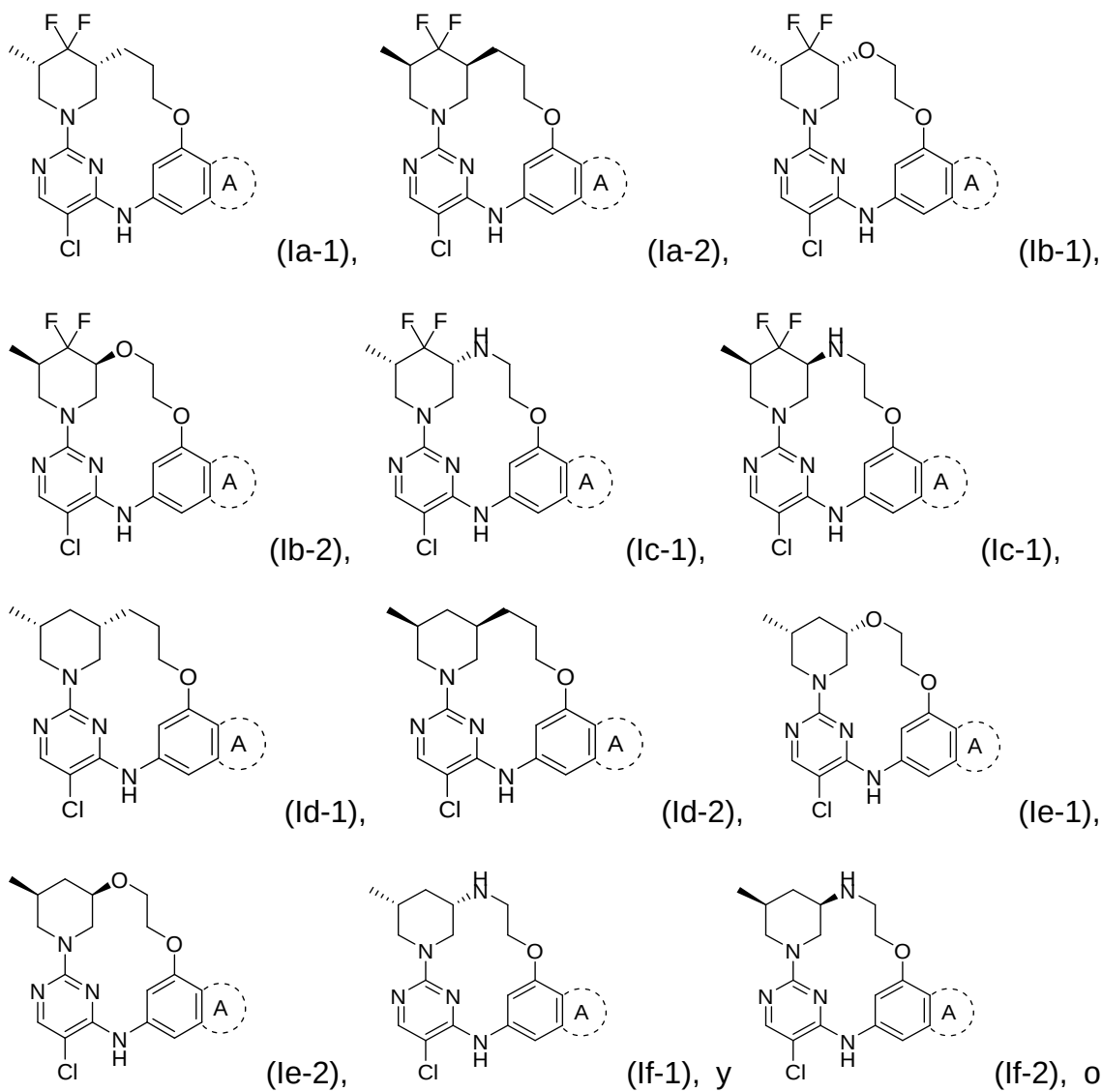
uno H o F, R_3 es Cl, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH. En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es O, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH. En algunas realizaciones, Z es CH_2 , y es NH, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se representan por cualquiera de las fórmulas (Ia-I f):

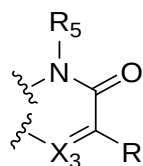


o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

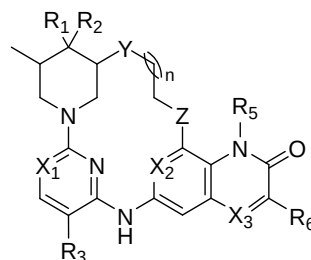
En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se representan por cualquiera de las fórmulas:



5 una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.



En algunas realizaciones, A es y el compuesto de la fórmula



(I) tiene la estructura de la fórmula I-1, (I-1), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de la fórmula I-1, R₅ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la fórmula I-1, R₅ es metilo.

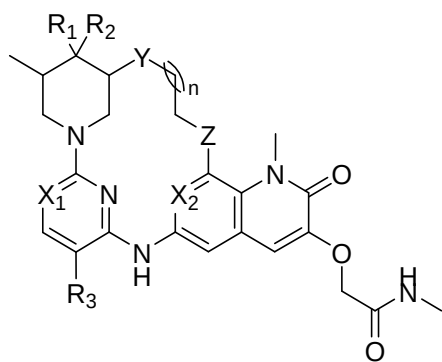
En algunas realizaciones de la fórmula I-1, X₃ es CH.

En algunas realizaciones de la fórmula I-1, R₆ es -L₁CR₁₄R₁₅R₁₆. En algunas realizaciones de la fórmula I-1, L₁ es -O-alquileo (C₁-C₄). En algunas realizaciones de la fórmula I-1, L₁ es -O-alquileo (C₁). En algunas realizaciones de la fórmula I-1, R₁₄ y R₁₅ juntos con el mismo átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman C=O. En algunas realizaciones de la fórmula I-1, R₁₆ es metilo, OH, NH₂, o NHMe. En algunas realizaciones de la fórmula I-1, R₁₆ es NHMe.

En algunas realizaciones de la fórmula I-1, R₅ es alquilo (C₁-C₆), X₃ es CH, y R₆ es -L₁CR₁₄R₁₅R₁₆, en el que L₁ es -O-alquileo (C₁-C₄), R₁₄ y R₁₅ juntos con

el mismo átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman C=O, y R₁₆ es metilo, OH, NH₂, o NHMe.

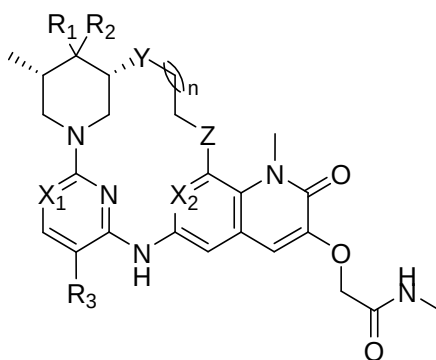
En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-1 es de la fórmula



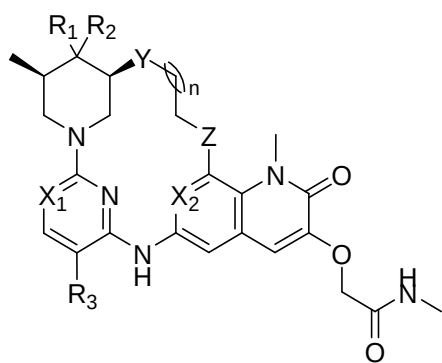
I-1a, (I-1a), o una sal o estereoisómero

5 farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-1a es de la fórmula

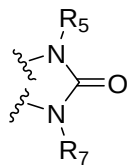


I-1a1 o I-1ab, (I-1a1) o

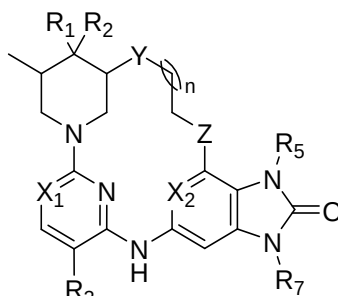


(I-1a2), o una sal o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo.



En algunas realizaciones, A es y el compuesto de la fórmula (I)



tiene la estructura de la fórmula I-2, (I-2), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₅ es alquilo (C₁-C₆)
5 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₅ es metilo.

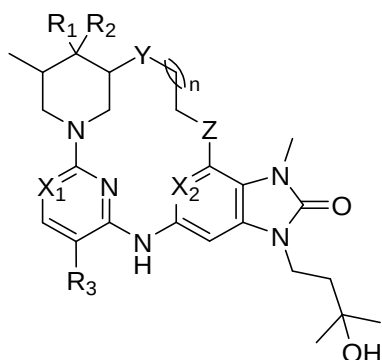
En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₇ es -(CH₂)₁₋₃W₁W₂. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₇ es -(CH₂)₂W₁W₂. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, W₁ es CR₁₉R_{19'}. En algunas realizaciones de la
10 fórmula I-2, R₁₉ y R_{19'} ambos son metilo. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, W₂ es CN, OH, o NH₂. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, W₂ es OH. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₇ es H. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₇ es metilo.

En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₇ es -(CH₂)₁₋₂W₁W₂. En
15 algunas realizaciones de la fórmula I-2, W₁ es CR₁₉R_{19'}. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R₁₉ y R_{19'} son independientemente H, OH, o metilo. En algunas

- realizaciones de la fórmula I-2, W_2 es $CR_{20}R_{21}R_{22}$. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} ambos son H y R_{22} es OH. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} ambos son metilo y R_{22} es OH. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} ambos son H y R_{22} es S(O)(NH)-alquilo (C_1 - C_2). En
- 5 algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1 - C_2), halo, haloalquilo (C_1 - C_2), haloalcoxi (C_1 - C_2), alcoxi (C_1 - C_2), alquilamino (C_1 - C_2), NH_2 , CN, y OH, y R_{22} es OH.
- 10 En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_5 es alquilo (C_1 - C_6) y R_7 es - $(CH_2)_{1-3}W_1W_2$. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_5 es metilo y R_7 es - $(CH_2)_2W_1W_2$, en el que W_1 es $CR_{19}R_{19'}$, en el que R_{19} y $R_{19'}$ ambos son metilo, y W_2 es CN, OH, o NH_2 .
- En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_5 es alquilo (C_1 - C_6) y R_7 es
- 15 H. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_5 es metilo y R_7 es H.
- En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_5 es alquilo (C_1 - C_6) y R_7 es metilo. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_5 es metilo y R_7 es metilo.
- En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_5 es alquilo (C_1 - C_6) y R_7 es - $(CH_2)_{1-2}W_1W_2$, en el que W_1 es $CR_{19}R_{19'}$ y W_2 es $CR_{20}R_{21}R_{22}$. En algunas
- 20 realizaciones de la fórmula I-2, R_{19} y $R_{19'}$ son independientemente H, OH, o metilo. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} ambos son H y R_{22} es OH. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} ambos son metilo y

R_{22} es OH. En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} ambos son H y R_{22} es S(O)(NH)-alquilo (C_1-C_2). En algunas realizaciones de la fórmula I-2, R_{20} y R_{21} juntos con el átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman heterociclilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1-C_2), halo, haloalquilo (C_1-C_2), haloalcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), alquilamino (C_1-C_2), NH_2 , CN, y OH, y R_{22} es OH.

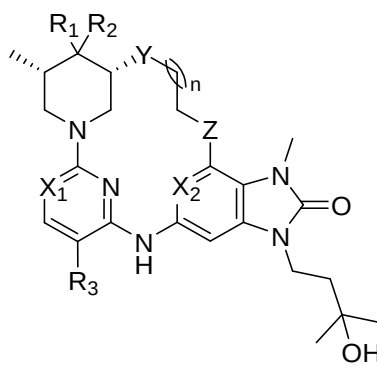
En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-2 es de la fórmula



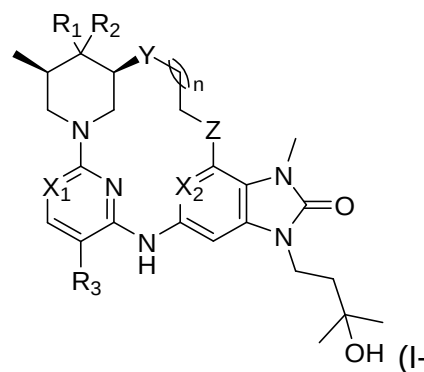
I-2a, (I-2a), o una sal o estereoisómero

10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-2a es de la fórmula

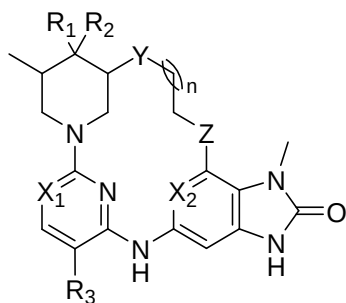


I-2a1 o I-2a2, (I-2a1) o



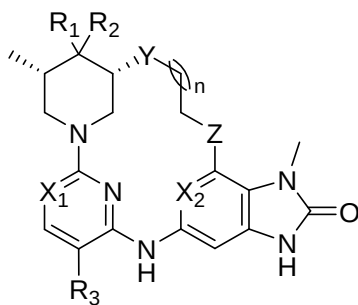
2a2), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-2 es de la fórmula



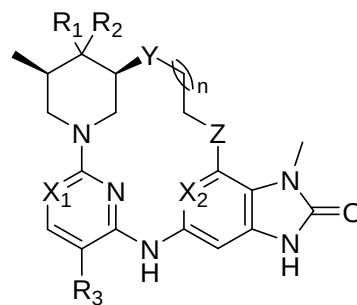
I-2b, (I-2b), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-2b es de la fórmula



5 I-2b1 o I-2b2,

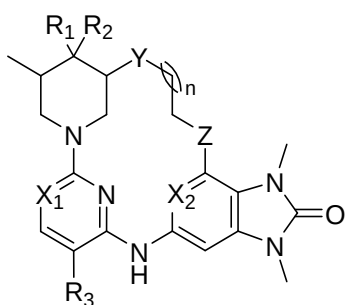
(I-2b1) o



(I-

2b2), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-2 es de la fórmula

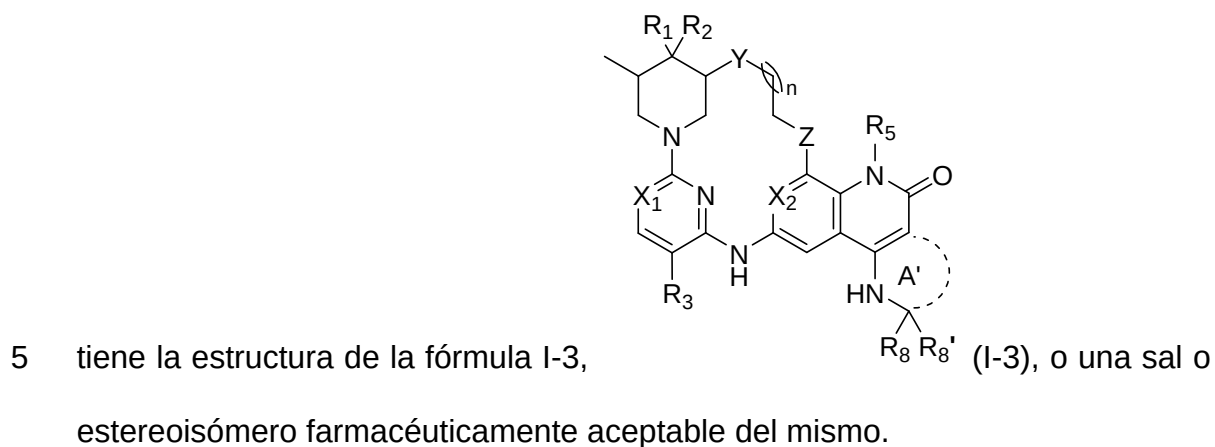
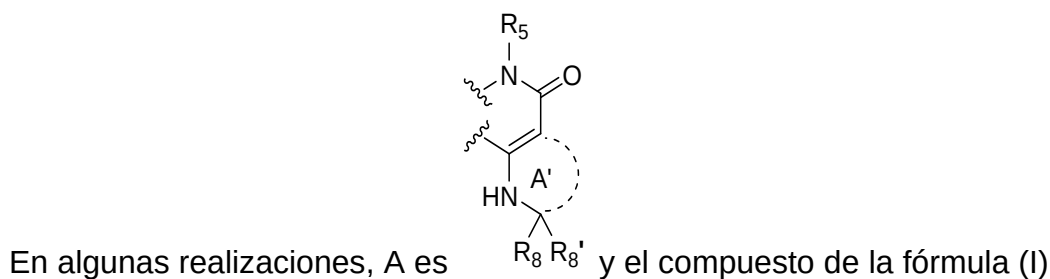
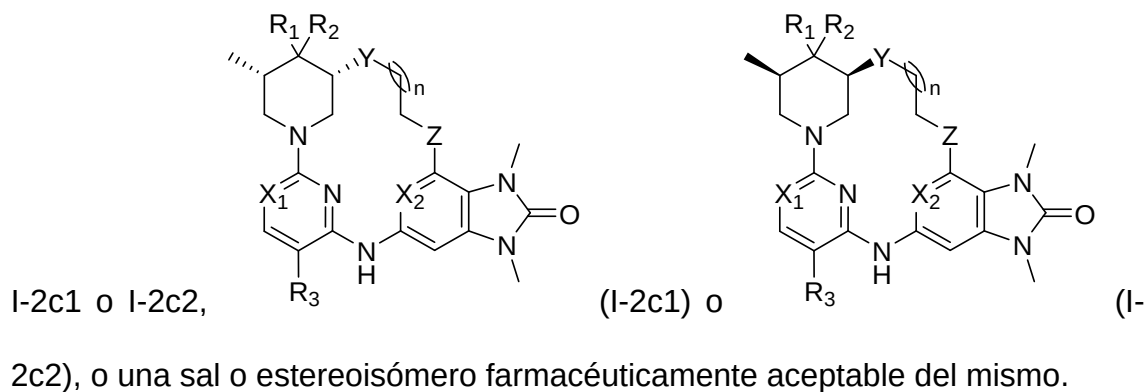


I-2c,

(I-2c), o una sal o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-2c es de la fórmula



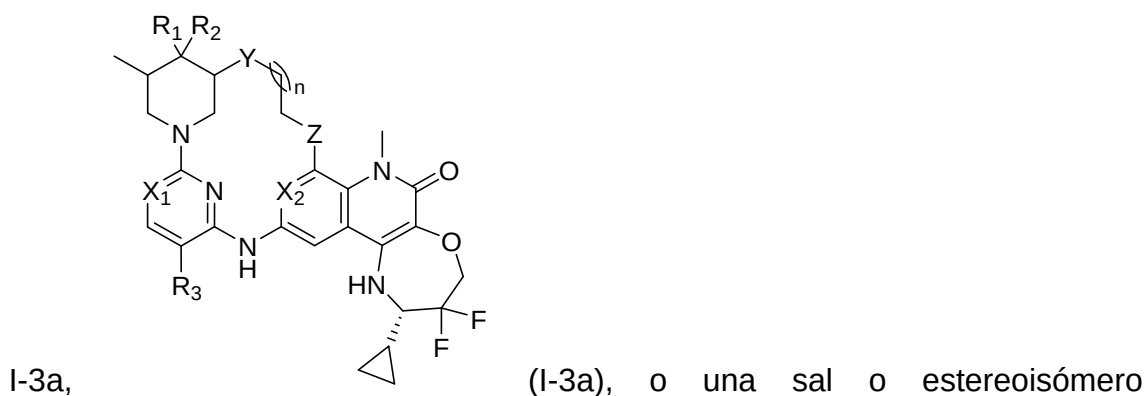
En algunas realizaciones de la fórmula I-3, R_5 es alquilo (C_1 - C_6) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la fórmula I-3, R_5 es metilo.

10 En algunas realizaciones de la fórmula I-3, R_8 es cicloalquilo (C_3 - C_6) y R_8' es H. En algunas realizaciones de la fórmula I-3, R_8 es ciclopilo y R_8' es H.

En algunas realizaciones de la fórmula I-3, A' es un heterociclo de 7 miembros, en el que el heterociclilo contiene 2 heteroátomos seleccionados de N y O, y que en adición a R₈ y R₈', se sustituye además opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo (C₁-C₂),
 5 ciclopropilo, espiro-ciclopropilo, halo, haloalquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), NH₂, CN, y OH.

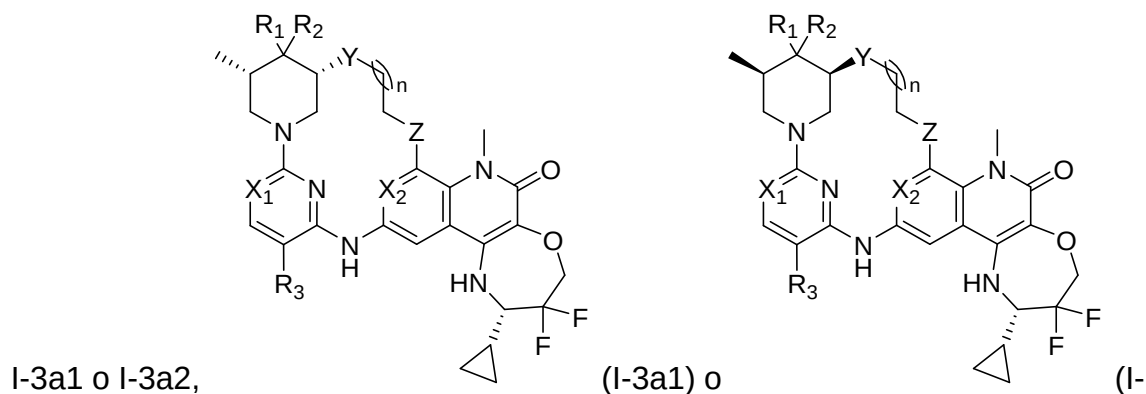
En algunas realizaciones de la fórmula I-3, R₅ es alquilo (C₁-C₆), R₈ es cicloalquilo (C₃-C₆), R₈' es H, y A' es un heterociclo de 7 miembros, en el que el heterociclilo contiene 2 heteroátomos seleccionados de N y O, y que en adición
 10 a R₈ y R₈', se sustituye además opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo (C₁-C₂), ciclopropilo, espiro-ciclopropilo, halo, haloalquilo (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂), NH₂, CN, y OH.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-3 es de la fórmula

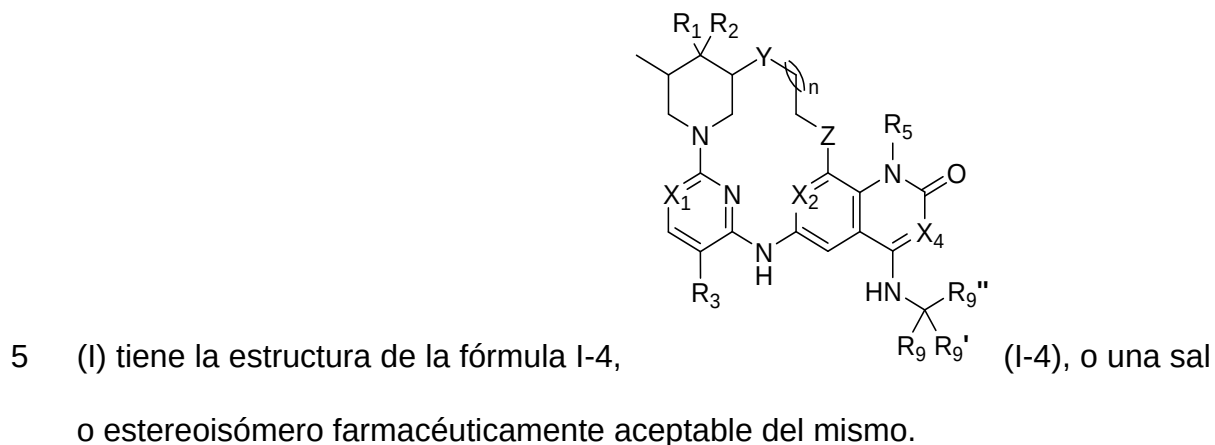
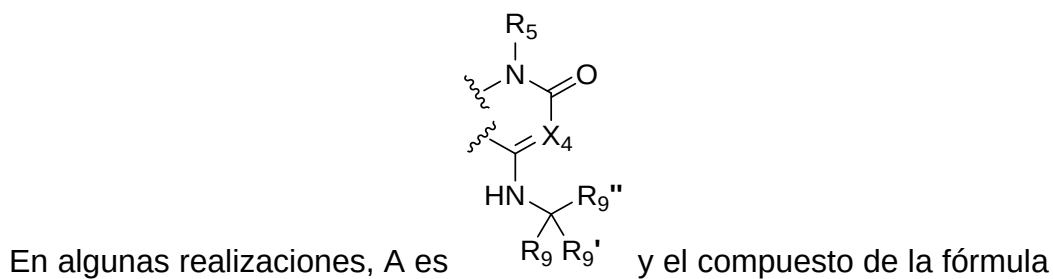


15 farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-3a es de la fórmula

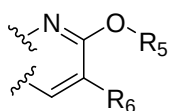


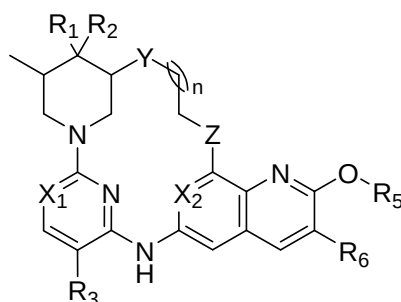
o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.



En algunas realizaciones de la fórmula I-4, R₅ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la fórmula I-4, R₅ es metilo.

En algunas realizaciones de la fórmula I-4, X_4 es CH. En algunas realizaciones de la fórmula I-4, X_4 es NH.

En algunas realizaciones, A es  y el compuesto de la fórmula



(I) tiene la estructura de la fórmula I-5, (I-5), o una

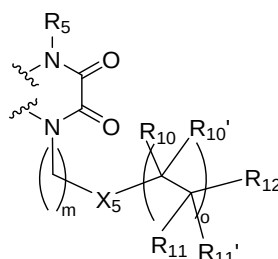
5 sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de la fórmula I-5, R_5 es heterociclilo de 4 miembros o alquilo (C_2) heterociclilo de 4 miembros; en el que dicho alquilo, carbociclilo, o heterociclilo además se sustituye opcionalmente por uno o más grupos R_{13} idénticos o diferentes. En algunas realizaciones de la fórmula I-5, R_2 es heterociclilo de 4 miembros o alquilo (C_2) heterociclilo de 4 miembros, en el que el heterociclilo contiene 1 heteroátomo seleccionado de N y O.

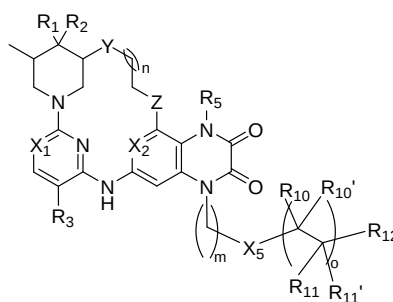
En algunas realizaciones de la fórmula I-5, R_2 es alquilo (C_1 - C_6), alquilo (C_1 - C_6)-OH, alquilo (C_1 - C_6)-NHalquilo (C_1 - C_6), o alquilo (C_1 - C_6)-N(alquilo (C_1 - C_6))₂.

15 En algunas realizaciones de la fórmula I-5, R_6 es $-L_1CR_{14}R_{15}R_{16}$. En algunas realizaciones de la fórmula I-5, L_1 es -O-alquilenos (C_1 - C_4). En algunas realizaciones de la fórmula I-5, L_1 es -O-alquilenos (C_1). En algunas realizaciones

de la fórmula I-5, R_{14} y R_{15} juntos con el mismo átomo de carbono al cual ellos se adhieren forman $C=O$. En algunas realizaciones de la fórmula I-5, R_{16} es metilo, OH, NH_2 , o NHMe. En algunas realizaciones de la fórmula I-5, R_{16} es NHMe.



5 En algunas realizaciones, A es y el compuesto de la fórmula (I)



tiene la estructura de la fórmula I-6, (I-6), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de la fórmula I-6, R_5 es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la fórmula I-6, R_5 es metilo.

En algunas realizaciones de la fórmula I-6, m es 0.

En algunas realizaciones de la fórmula I-6, m es 1.

En algunas realizaciones de la fórmula I-6, X_5 está ausente.

15 En algunas realizaciones de la fórmula I-6, o es 0.

En algunas realizaciones de la fórmula I-6, o es 1.

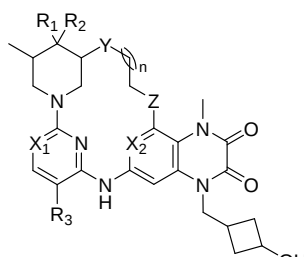
En algunas realizaciones de la fórmula I-6, R_{10} y R_{11} son cada uno H y R_{10}' y R_{11}' , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren, forman ciclobutilo.

5 En algunas realizaciones de la fórmula I-6, R_{12} es OH.

En algunas realizaciones de la fórmula I-6, R_5 es alquilo (C_1 - C_6), m es 1, X_5 está ausente, o es 1, R_{10} y R_{11} son cada uno H y R_{10}' y R_{11}' , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren, forman ciclobutilo, y R_{12} es OH.

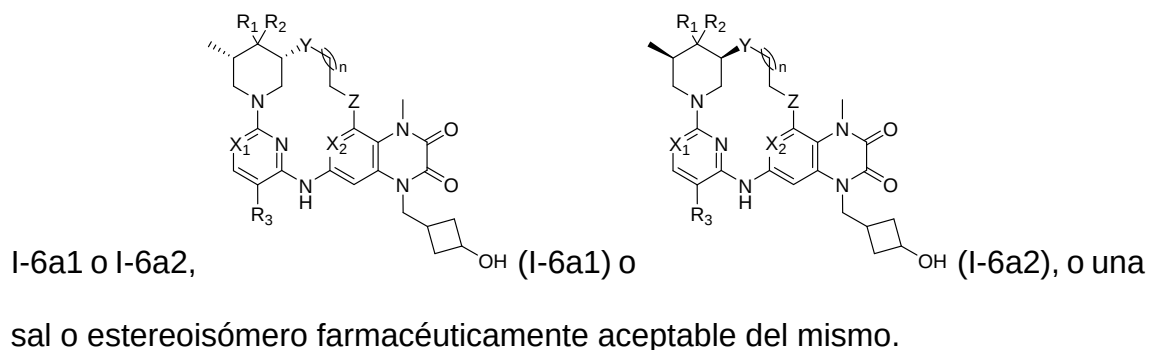
10 En algunas realizaciones de la fórmula I-6, R_5 es alquilo (C_1 - C_6), m es 0, X_5 está ausente, o es 0, y R_{12} es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-6 es de la fórmula

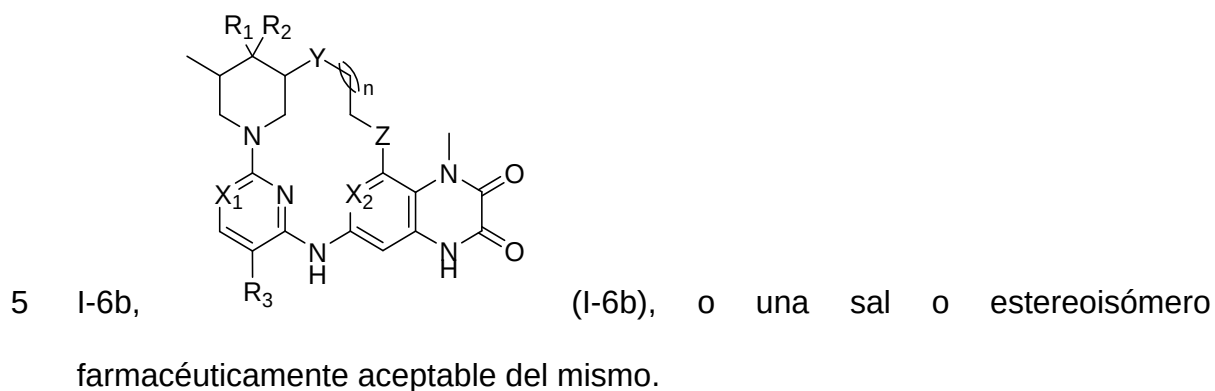


I-6a, (I-6a), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

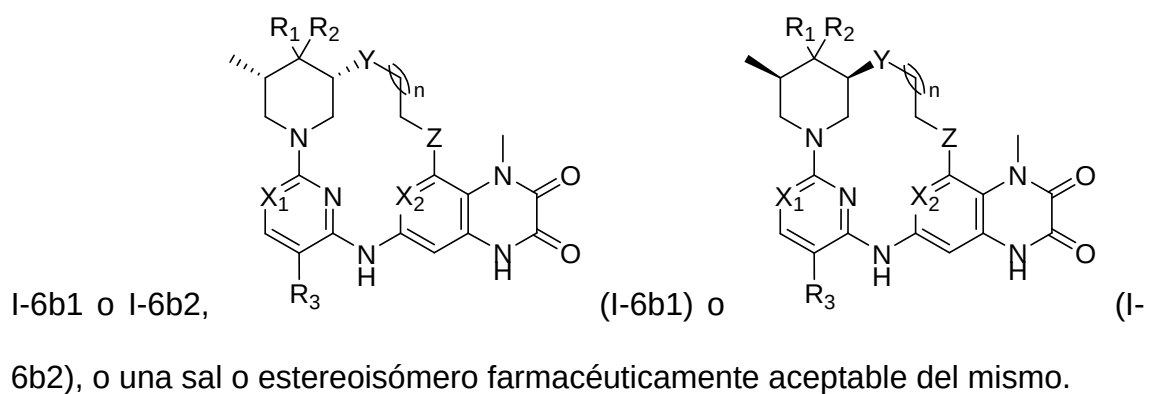
En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-6a es de la fórmula



En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-6 es de la fórmula



En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I-6b es de la fórmula



10 En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, y es CH₂. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, y es O. En algunas realizaciones, y es NH.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, n es 0. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, n es 1. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, n es 2.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, R₁ y R₂ son cada uno H. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, R₁ y R₂ son cada uno halo. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, R₁ y R₂ son cada uno F.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, R₃ es Halo. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, R₃ es Cl. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, R₃ es F.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, X₁ es N.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, X₂ es CH.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O y Y es CH₂. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O y Y es O. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O y Y es NH. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂ y Y es CH₂. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂ y Y es O. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂ y Y es NH.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es CH₂, y n es 1. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es O, y n es 1. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es NH, y n es 1. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂, y es CH₂, y n es 1. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂, y es O, y n es 1. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂, y es NH, y n es 1.

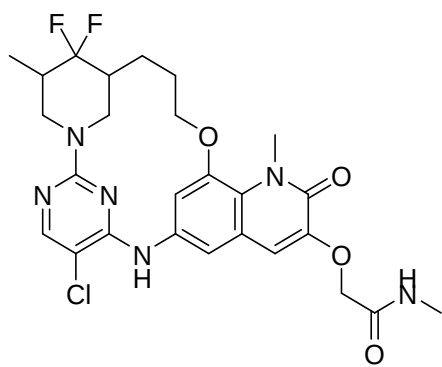
En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es CH₂, n es 1, y R₁ y R₂ son cada uno H o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es O, n es 1, y R₁ y R₂ son cada uno H o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es NH, n es 1, y R₁ y R₂ son cada uno H o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂, y es CH₂, n es 1, y R₁ y R₂ son cada uno H o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂, y es O, n es 1, y R₁ y R₂ son cada uno H o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂, y es NH, n es 1, y R₁ y R₂ son cada uno H o F.

En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es CH₂, n es 1, R₁ y R₂ son cada uno H o F, y R₃ es Cl o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es O, n es 1, R₁ y R₂ son cada uno H o F, y R₃ es Cl o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es NH, n es 1, R₁ y R₂ son cada uno H o F, y R₃ es Cl o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH₂, y es CH₂, n es 1, R₁ y R₂ son cada uno H o F,

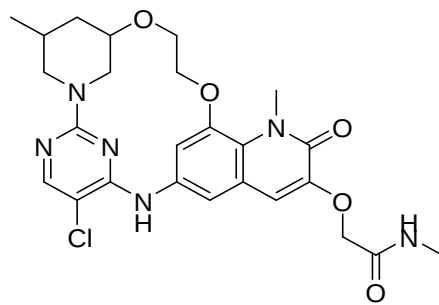
y R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH_2 , y es O, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, y R_3 es Cl o F. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH_2 , y es NH, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, y R_3 es Cl o F.

- 5 En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es CH_2 , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl o F, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es O, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl o F, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es O, y es NH, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl o F, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH_2 , y es CH_2 , n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl o F, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH_2 , y es O, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl o F, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH. En algunas realizaciones de las fórmulas I-1a a I-6b, Z es CH_2 , y es NH, n es 1, R_1 y R_2 son cada uno H o F, R_3 es Cl o F, y X_1 y X_2 son independientemente N o CH.
- 10
- 15

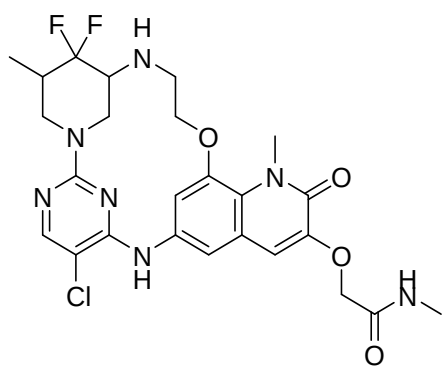
En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se representan por una cualquiera de las siguientes estructuras:



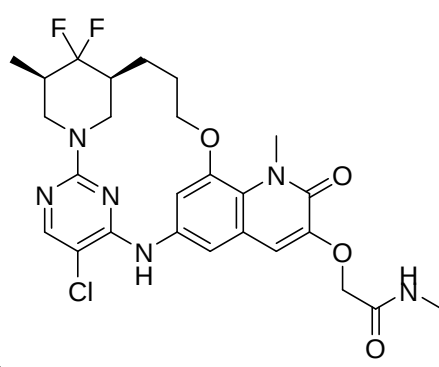
(1),



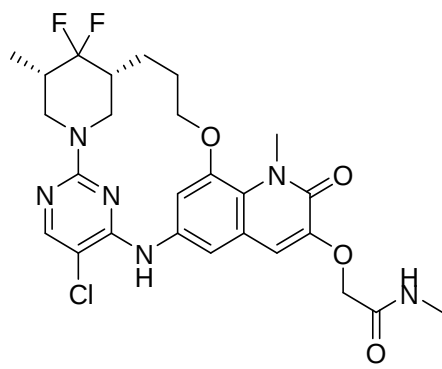
(2),



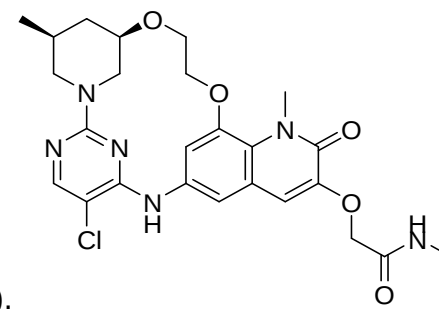
(3),



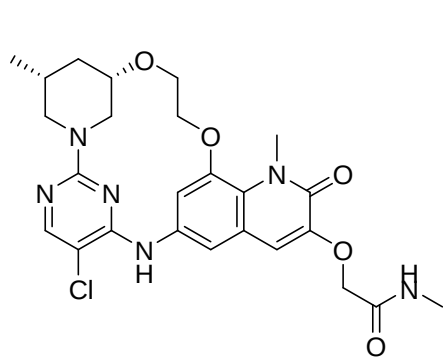
(4),



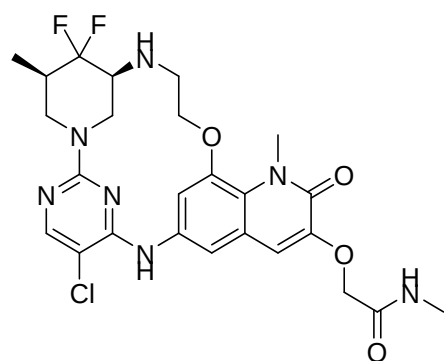
(5),



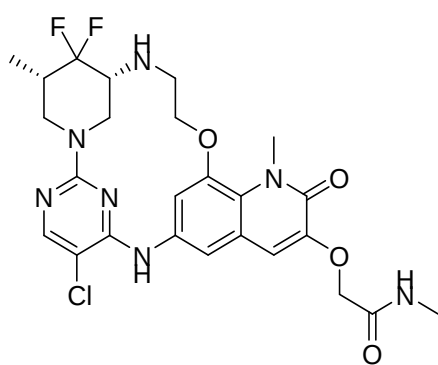
(6),



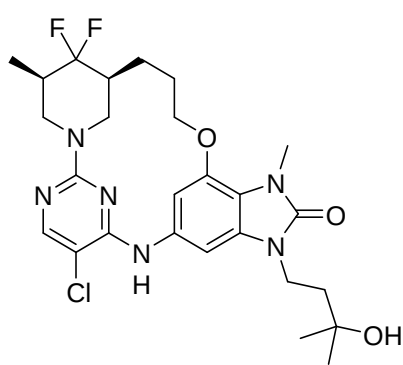
(7),



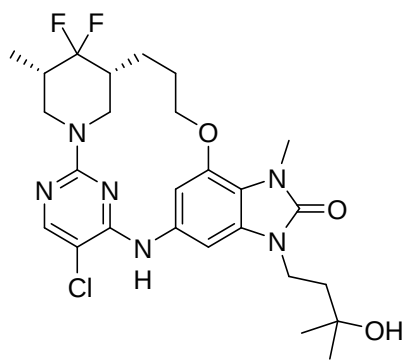
(8),



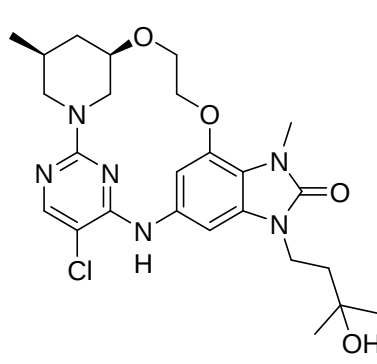
(9),



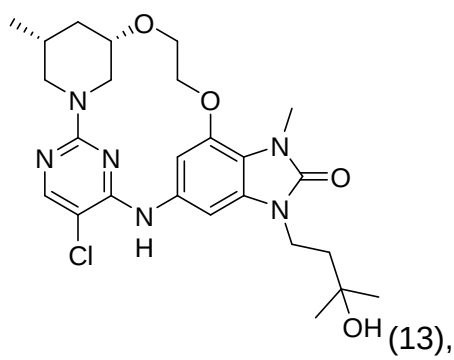
(10),



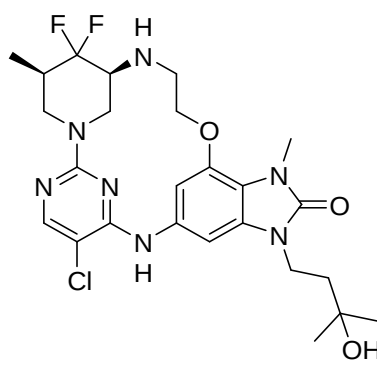
(11),



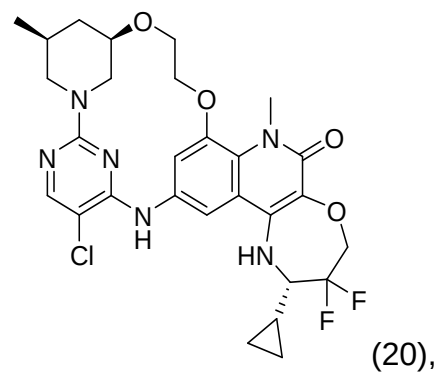
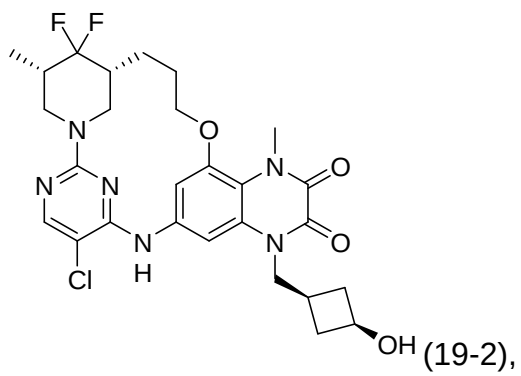
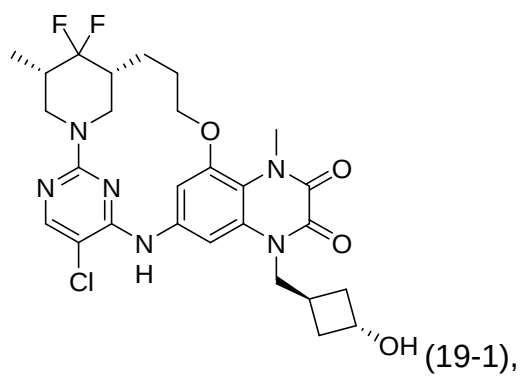
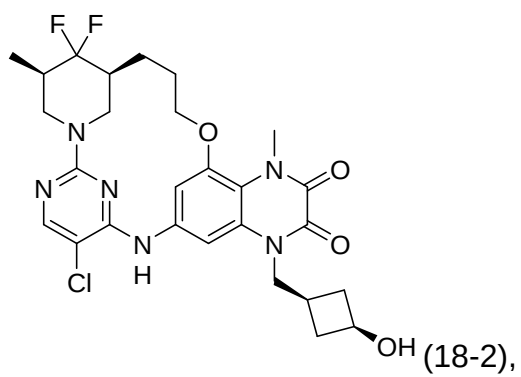
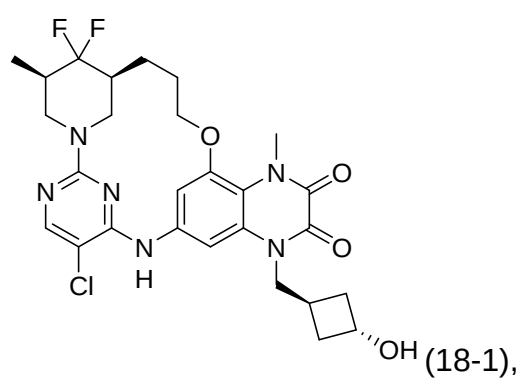
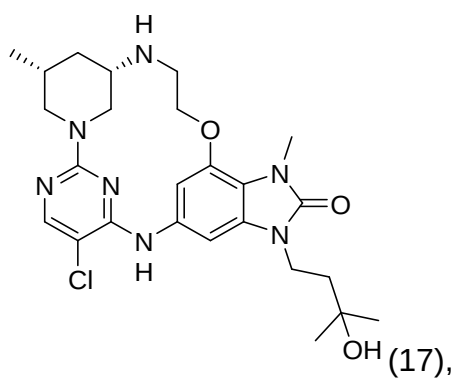
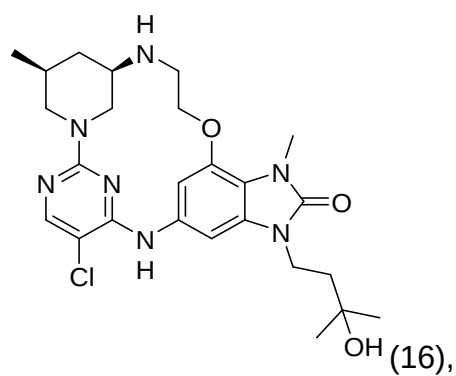
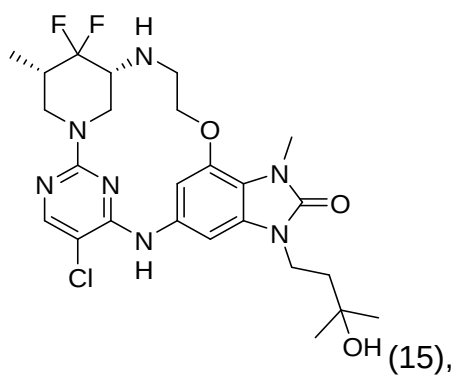
(12),

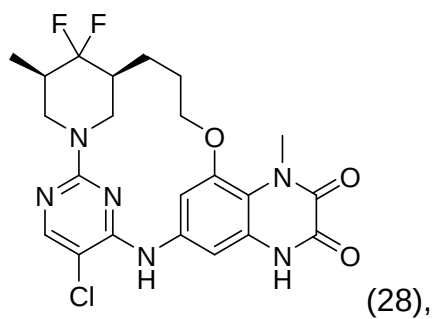
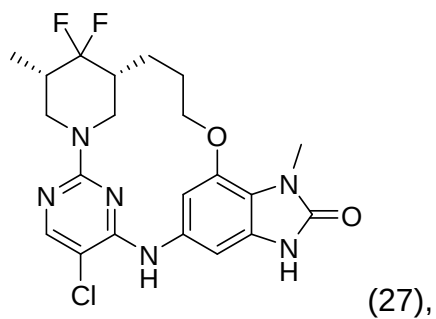
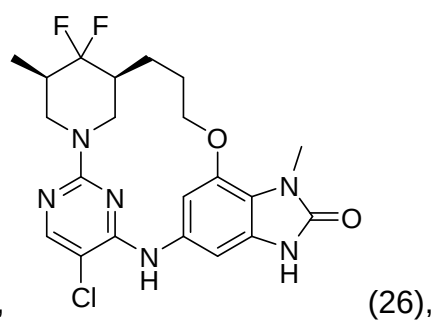
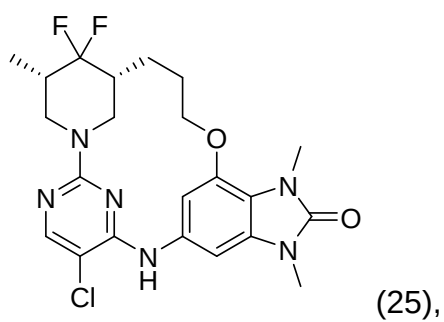
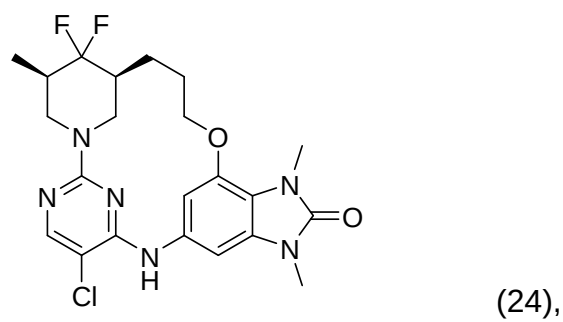
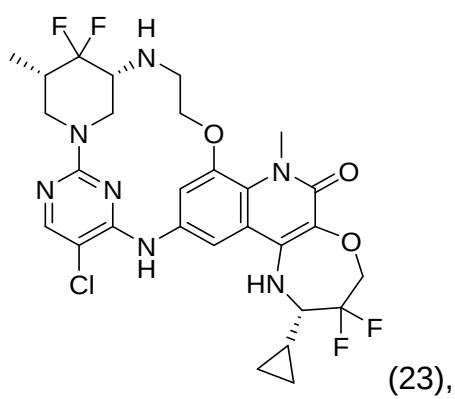
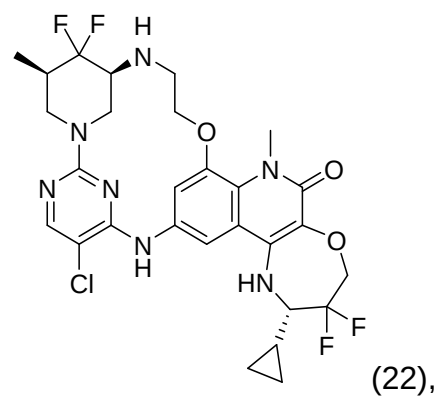
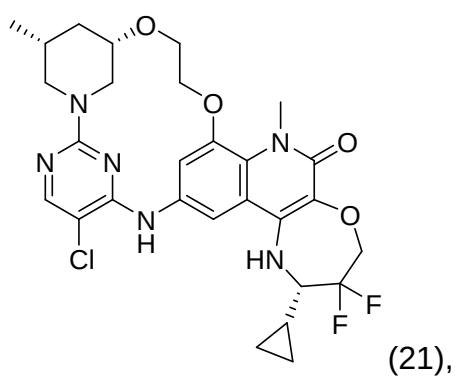


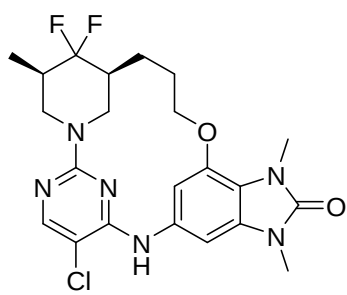
(13),



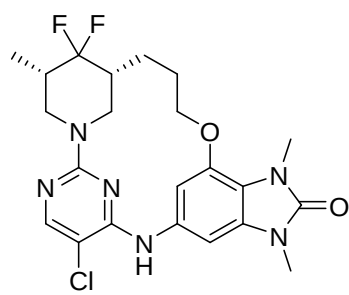
(14),



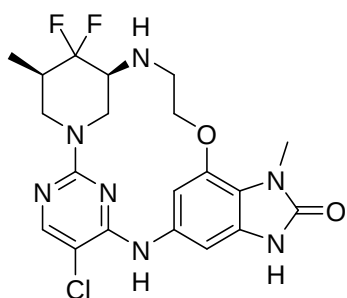




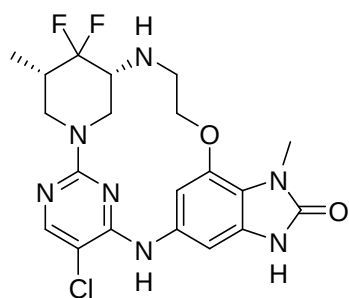
(29),



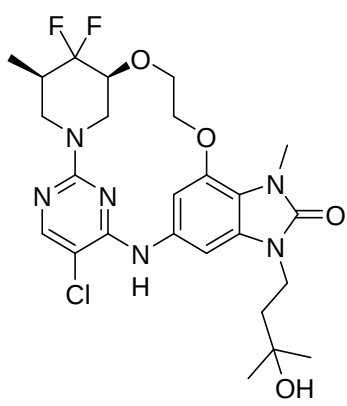
(30),



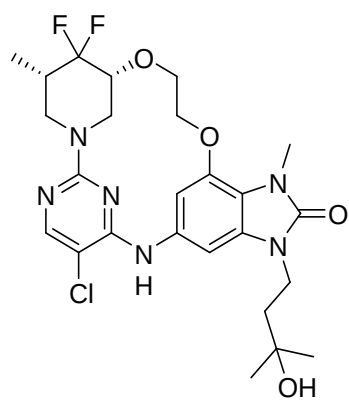
(31),



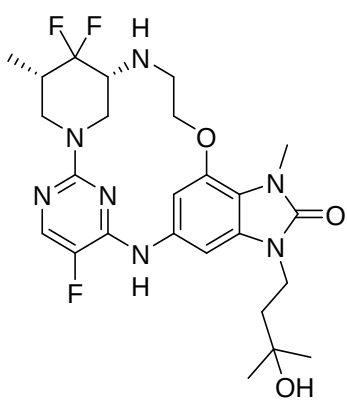
(32),



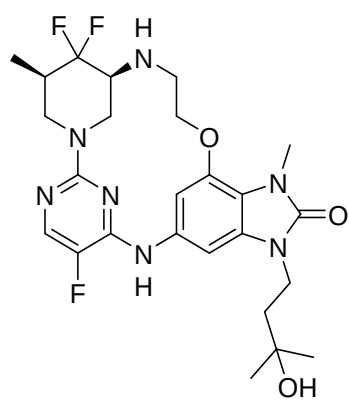
(33),



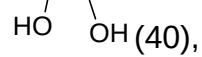
(34),

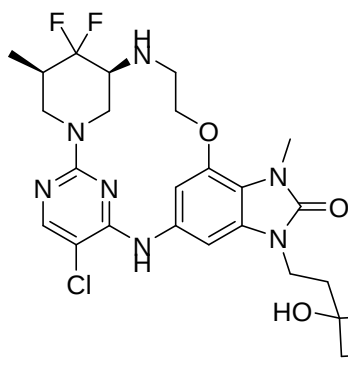


(35),



(36),





(45), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden estar en forma de un ácido libre o una base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de esta divulgación se puede formar, por ejemplo, mediante la reacción de una base libre apropiada de un compuesto de la invención y un ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en un disolvente adecuado bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P. L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33:201-217 (1986); Bastin, R. J., et al., "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4:427-435 (2000); y Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977).

Los compuestos de la presente divulgación pueden tener al menos un centro quiral y, por lo tanto, pueden estar en forma de un estereoisómero, que como se utiliza en la presente memoria, abarca todos los isómeros de

compuestos individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. El término estereoisómero incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros que incluyen las configuraciones (R-) o (S-) de los compuestos), mezclas de isómeros de imagen especular (mezclas físicas de los enantiómeros y racematos o mezclas racémicas) de compuestos, isómeros geométricos (cis/trans o E/Z, R/S) de compuestos e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros). Los centros quirales de los compuestos pueden experimentar epimerización in vivo; por lo tanto, para estos compuestos, la administración del compuesto en su forma (R-) se considera equivalente a la administración del compuesto en su forma (S-). De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente divulgación se pueden elaborar y utilizar en forma de isómeros individuales y sustancialmente libres de otros isómeros, o en forma de una mezcla de varios isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de estereoisómeros.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) es un derivado isotópico porque tiene al menos una sustitución isotópica deseada de un átomo, en una cantidad por encima de la abundancia natural del isótopo, es decir, enriquecido. En una realización, el compuesto incluye deuterio o múltiples átomos de deuterio. Como se utiliza en la presente memoria, el término “hidrógeno”, es decir, H, se refiere a todos los isótopos del hidrógeno, que incluye el protio (^1H) y deuterio (^2H). Como se utiliza en la presente memoria, el término “compuesto” abarca los derivados isotópicos.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden estar en forma de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), cocristales, metabolitos activos de los compuestos que tienen el mismo tipo de actividad, profármacos, tautómeros y formas no solvatadas así como solvatadas (por ejemplo, hidratadas) con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, de los compuestos. Como se utiliza en la presente memoria, el término “compuesto” abarca todas estas formas.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por cristalización bajo diferentes condiciones y pueden existir como uno o una combinación de polimorfos del compuesto. Por ejemplo, se pueden identificar y/o preparar diferentes polimorfos utilizando diferentes disolventes, o diferentes mezclas de disolventes para recristalización, al realizar cristalizaciones a diferentes temperaturas, o al utilizar varios modos de enfriamiento, que varían desde un enfriamiento muy rápido hasta un enfriamiento muy lento durante las cristalizaciones. Los polimorfos también se pueden obtener al calentar o fundir el compuesto seguido de un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopia de RMN de sonda sólida, espectroscopia IR, calorimetría diferencial de barrido, difractograma de rayos X de polvo y/u otras técnicas conocidas.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un cocrystal de un compuesto de la fórmula (I). El término “cocrystal”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un sistema de múltiples componentes

estequiométrico que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un formador de cocrystal en el que el compuesto de la fórmula (I) y el formador de cocrystal están conectados mediante interacciones no covalentes. El término “formador de cocristales”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que pueden formar interacciones intermoleculares con un compuesto de la fórmula (I) y cocrystalizar con él. Los ejemplos representativos de formadores de cocristales incluyen ácido benzoico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido trans-cinámico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido glicólico, ácido trans-2-hexanoico, ácido 2-hidroxicaproico, ácido láctico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido ferúlico, ácido subérico, ácido picolínico, ácido salicílico, ácido maleico, sacarina, ácido p-aminosalicílico 4,4'-bipiridina, nicotinamida, urea, isonicotinamida, metil-4-hidroxibenzoato, ácido adípico, ácido tereftálico, resorcinol, pirogalol, floroglucinol, hidroxiquinol, isoniazida, teofilina, adenina, teobromina, fenacetina, fenazona, etofilina, y fenobarbital.

15 Procedimientos de síntesis

En otro aspecto, la presente divulgación se dirige a un procedimiento para elaborar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En términos generales, los compuestos de la fórmula (I) o las sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar mediante cualquier procedimiento que se sepa que es aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Los compuestos de la fórmula (I) se entenderán mejor en relación

con los esquemas sintéticos que se describen en varios ejemplos de trabajo que ilustran procedimientos no limitantes mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I).

Composiciones farmacéuticas

5 Otro aspecto de la presente divulgación se dirige a una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. El término “portador farmacéuticamente aceptable”, como se conoce en la técnica, se refiere a un
10 material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar compuestos de la presente divulgación a mamíferos. Los portadores adecuados pueden incluir, por ejemplo, líquidos (tanto acuosos como no acuosos, y combinaciones de los mismos), sólidos, materiales encapsulantes, gases y combinaciones de los mismos (por ejemplo, semisólidos) y gases, que
15 funcionan para llevar o transportar el compuesto desde un órgano o porción del cuerpo hasta otro órgano o porción del cuerpo. Un portador es “aceptable” en el sentido de ser fisiológicamente inerte y compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el sujeto o paciente. Dependiendo del tipo de formulación, la composición también puede incluir uno o más excipientes
20 farmacéuticamente aceptables.

En términos generales, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un tipo

dado de composición de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, tal como procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento y compresión (véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y 5 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York). El tipo de formulación depende del modo de administración, que puede incluir técnicas de inyección o infusión enteral (por ejemplo, oral, bucal, sublingual y rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea 10 (s.c.), intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), e intraesternal, intraocular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, interdérmica, intravaginal, intraperitoneal, mucosa, nasal, instilación intratraqueal, instilación bronquial e inhalación) y tópica (por ejemplo, transdérmica). En general, la ruta de administración más apropiada dependerá de una variedad de factores que 15 incluyen, por ejemplo, la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tracto gastrointestinal) y/o la condición del sujeto (por ejemplo, si el sujeto es capaz de tolerar la administración oral). Por ejemplo, administración parenteral (por ejemplo, intravenosa) también puede ser ventajosa porque el compuesto se puede administrar con relativa rapidez, como en el caso de un 20 tratamiento de dosis única y/o una afección aguda.

En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) se formulan para administración oral o intravenosa (por ejemplo, inyección intravenosa

sistémica).

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular en composiciones sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios), composiciones líquidas (por ejemplo, soluciones en las que se disuelve el compuesto, suspensiones en las que se dispersan partículas sólidas del compuesto, emulsiones y soluciones que contienen liposomas, micelas o nanopartículas, jarabes y elixires); composiciones semisólidas (por ejemplo, geles, suspensiones y cremas); y gases (por ejemplo, propelentes para composiciones de aerosol). Los compuestos también se pueden formular para una liberación rápida, intermedia o prolongada.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con un portador tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y un portador o excipiente adicional tal como

a) agentes de carga o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como polímeros entrecruzados (por ejemplo, polivinilpirrolidona entrecruzada (crospovidona), carboximetilcelulosa

de sodio entrecruzada (croscarmelosa de sodio), glicolato de sodio de almidón, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede incluir agentes tampón. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de carga en cápsulas de gelatina blandas y duras que utilizan excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos. Pueden contener además un agente opacificante.

En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular en una cápsula de gelatina dura o blanda. Los excipientes representativos que se pueden utilizar incluyen almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, manitol, estearilfumarato de sodio, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio. Las cubiertas de gelatina pueden incluir gelatina, dióxido de titanio, óxidos de hierro y colorantes.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, jarabes y elixires. Además del compuesto, las formas de dosificación líquidas pueden contener un portador acuoso o no acuoso (dependiendo de la solubilidad de los compuestos)

5 comúnmente utilizado en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites

(en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y

10 sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las composiciones orales también pueden incluir excipientes tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, colorantes, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables para administración parenteral pueden

15 incluir soluciones acuosas estériles o suspensiones oleaginosas. Se pueden formular de acuerdo con las técnicas estándar utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo,

20 como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se

emplean aceites fijos y estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave, que incluyen los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos tales como el ácido oleico. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. El efecto del compuesto se puede prolongar al retardar su absorción, lo que se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida o un material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La absorción prolongada del compuesto de una formulación administrada por vía parenteral también se puede lograr al suspender el compuesto en un vehículo oleoso.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del conjugado directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o una formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Las formas de depósito inyectables se elaboran al formar matrices de microcápsulas del compuesto en un polímero biodegradable, por ejemplo, polilactida-poliglicólidos,

poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). La tasa de liberación del compuesto se puede controlar al variar la relación entre el compuesto y el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al atrapar el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Además, en otras realizaciones, el compuesto se suministra en un sistema de suministro de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del órgano. En dichas realizaciones, los liposomas se dirigen al órgano y son absorbidos selectivamente por éste.

Las composiciones se pueden formular para administración bucal o sublingual, ejemplos de las cuales incluyen comprimidos, pastillas y geles.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular para administración por inhalación. Varias formas adecuadas para la administración por inhalación incluyen aerosoles, nieblas o polvos. Las composiciones farmacéuticas se pueden suministrar en forma de una presentación en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En algunas realizaciones, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. En algunas realizaciones, las cápsulas y cartuchos que incluyen gelatina, por ejemplo, para su uso en un inhalador o insuflador, se pueden formular que contienen una mezcla en polvo

del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular para administración tópica, lo que, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la administración por vía intradérmica de la formulación a la epidermis. Este tipo de composiciones suelen presentarse en forma de ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones y aerosoles.

Los ejemplos representativos de portadores útiles en la formulación de compuestos para aplicación tópica incluyen disolventes (por ejemplo, alcoholes, polialcoholes, agua), cremas, lociones, ungüentos, aceites, emplastos, liposomas, polvos, emulsiones, microemulsiones y soluciones tamponadas (por ejemplo, solución salina hipotónica o tamponada). Las cremas, por ejemplo, se pueden formular utilizando ácidos grasos saturados o insaturados, tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido palmito-oleico, alcoholes cetílicos u oleílicos. Las cremas también pueden contener un tensioactivo no iónico como el polioxi-40-estearato.

En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas también pueden incluir un excipiente, un ejemplo del cual es un agente que potencia la penetración. Estos agentes son capaces de transportar un compuesto farmacológicamente activo a través del estrato córneo y en la epidermis o la dermis, preferentemente, con poca o ninguna absorción sistémica. Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos en cuanto a su eficacia para potenciar la tasa de penetración de medicamentos a través de la piel. Véase, por

ejemplo, *Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H. I. y Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), que analiza el uso y las pruebas de varios potenciadores de la penetración en la piel, y Buyuktimkin et al., *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997). Los ejemplos representativos de agentes que potencian la penetración incluyen triglicéridos (por ejemplo, aceite de soja), composiciones de aloe (por ejemplo, gel de aloe vera), alcohol etílico, alcohol isopropílico, octofenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmetilsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol y monooleato de propilenglicol) y N-metilpirrolidona.

Ejemplos representativos de aún otros excipientes que pueden incluirse en formulaciones tópicas y de otro tipo (en la medida en que sean compatibles) incluyen conservantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, agentes tampón, agentes solubilizantes, protectores de la piel y tensioactivos. Los conservantes adecuados incluyen alcoholes, aminas cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenos y fenoles. Los antioxidantes adecuados incluyen ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico. Los humectantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol. Los agentes tampón adecuados incluyen tampones de ácido

cítrico, clorhídrico y láctico. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbato. Los protectores de la piel adecuados incluyen aceite de vitamina E, alantoína, dimeticona, glicerina, vaselina y óxido de zinc.

5 Las formulaciones transdérmicas normalmente emplean dispositivos de suministro transdérmico y parches de administración transdérmica en los que el compuesto se formula en emulsiones lipofílicas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. Se pueden construir parches para el suministro continuo, pulsátil o bajo demanda de
10 agentes farmacéuticos. El suministro transdérmico de los compuestos se puede lograr mediante un parche ionoforético. Los parches transdérmicos pueden proporcionar un suministro controlado de los compuestos en los que la tasa de absorción se reduce al utilizar membranas que controlan la tasa o al atrapar el compuesto dentro de una matriz de polímero o gel. Se pueden utilizar
15 potenciadores de la absorción para aumentar la absorción, cuyos ejemplos incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que facilitan el paso a través de la piel.

Las formulaciones oftálmicas incluyen gotas para los ojos.

Las formulaciones para administración rectal incluyen enemas, geles
20 rectales, espumas rectales, aerosoles rectales y enemas de retención, que pueden contener bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como

polivinilpirrolidona, PEG y similares. Las composiciones para administración rectal o vaginal también se pueden formular como supositorios que se pueden preparar al mezclar el compuesto con portadores y excipientes no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, mezclas de glicéridos de ácidos grasos, polietilenglicol, ceras para supositorios y combinaciones de los mismos, todos los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto.

Cantidades de dosificación

Como se utiliza en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para producir la respuesta terapéutica deseada en un paciente particular que padece una enfermedad o trastorno mediado por una actividad aberrante de BCL6. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye así la cantidad del compuesto o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que cuando se administra, induce una modificación positiva en la enfermedad o trastorno que se va a tratar, o es suficiente para prevenir el desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando en un sujeto, o que simplemente mata o inhibe el crecimiento de

las células enfermas (por ejemplo., cancerosas) o reduce las cantidades de BCL6 en las células enfermas.

La dosificación diaria total de los compuestos y su uso pueden decidirse de acuerdo con la práctica médica estándar, por ejemplo, por el médico tratante
5 utilizando un criterio médico sólido. La dosis terapéuticamente eficaz específica para cualquier sujeto en particular puede depender de una variedad de factores, que incluyen la enfermedad o el trastorno que se esté tratando y su gravedad (por ejemplo, su estado actual); la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el momento de administración, la ruta de administración
10 y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentemente con el compuesto; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas (véase, por ejemplo, *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-*
15 *Hill Press, 155-173 (2001)*).

Procedimientos de uso

En algunos aspectos, la presente divulgación se dirige al tratamiento de enfermedades o trastornos que involucran (por ejemplo, caracterizados o mediados por) actividad de BCL6 aberrante (por ejemplo, niveles elevados de
20 BCL6 o de otro modo funcionalmente anormal por ejemplo, niveles desregulados de BCL6) en relación con un estado no patológico. Dichas enfermedades y trastornos incluyen cánceres y enfermedades y trastornos inflamatorios. Los

procedimientos implican administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesita.

El término “sujeto” (o “paciente”) como se utiliza en la presente memoria
5 incluye a todos los miembros del reino animal propensos a padecer cáncer o que lo padecen. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un humano o un mamífero no humano. Los procedimientos también son aplicables a animales de compañía tales como perros y gatos. Un sujeto “que necesita” tratamiento de acuerdo con la presente divulgación puede estar “padeciendo o
10 se sospecha que padece” un cáncer específico, puede haber sido diagnosticado positivamente o presentar de otro modo una cantidad suficiente de factores de riesgo o una cantidad o combinación suficiente de signos o síntomas de tal manera que un profesional médico podría diagnosticar o sospechar que el sujeto padece el cáncer. Por lo tanto, los sujetos que padecen una enfermedad o
15 trastorno específico y los sujetos sospechosos de padecer una enfermedad o trastorno específico no son necesariamente dos grupos distintos.

En algunas realizaciones, los procedimientos se dirigen a tratar sujetos que tienen cáncer. Los procedimientos abarcan el tratamiento de tumores/cánceres en adultos y tumores/cánceres pediátricos. Los cánceres
20 pueden ser vascularizados, o aún no sustancialmente vascularizados, o ser tumores no vascularizados.

En algunas realizaciones, el cáncer es una neoplasia maligna linfoide.

En algunas realizaciones, la neoplasia maligna linfoide es linfoma periférico de células T (PTCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia/linfoma linfoblástico agudo (ALL) o linfoma cutáneo de
5 células T.

En algunas realizaciones, los procedimientos de la presente divulgación implican el tratamiento de sujetos que tienen enfermedades o trastornos proliferativos celulares del sistema hematológico.

En algunas realizaciones, los procedimientos se dirigen al tratamiento de
10 sujetos que tienen una enfermedad o trastorno inflamatorio.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno inflamatorio es enfermedad inflamatoria intestinal, miocarditis, endometriosis, aterosclerosis, una enfermedad o trastorno alérgico o una enfermedad o trastorno autoinmunitario. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno alérgico es
15 asma o polinosis. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es meningitis no infecciosa, encefalitis autoinmune, mielitis transversa o encefalomiелitis diseminada aguda.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar a un paciente con cáncer como monoterapia o mediante terapia combinada. La terapia puede ser
20 de “vanguardia/primer línea”, es decir, como tratamiento inicial en pacientes que no se han sometidos regímenes de tratamiento contra el cáncer previos, ya sea solos o en combinación con otros tratamientos; o “segunda línea”, como un

tratamiento en pacientes que se han sometido a un régimen de tratamiento contra el cáncer previo, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos; o como tratamientos de “tercera línea”, “cuarta línea”, etc., ya sea solos o en combinación con otros tratamientos. También se puede proporcionar terapia a

5 pacientes que hayan recibido tratamientos previos que no tuvieron éxito o fueron parcialmente exitosos pero que se volvieron insensibles o intolerantes al tratamiento en particular. La terapia también se puede proporcionar como un tratamiento adyuvante, es decir, para evitar la recurrencia de cáncer en pacientes sin enfermedad actualmente detectable o después de la extirpación quirúrgica

10 de un tumor. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos se pueden administrar a un paciente que ha recibido otra terapia, tal como quimioterapia, radioinmunoterapia, terapia quirúrgica, inmunoterapia, radioterapia, terapia dirigida o cualquier combinación de las mismas.

Los procedimientos de la presente divulgación pueden implicar la

15 administración de un compuesto de la fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo al paciente en una dosis única o en dosis múltiples (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20 o más dosis). Por ejemplo, la frecuencia de administración puede variar desde una vez al día hasta aproximadamente una vez cada ocho semanas. En algunas realizaciones, la frecuencia de

20 administración varía desde aproximadamente una vez al día durante 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas, y en otras realizaciones implica al menos un ciclo de 28 días que incluye la administración diaria durante 3 semanas (21 días) seguida de un

período de “descanso” de 7 días. En otras realizaciones, el compuesto se puede dosificar dos veces al día (BID) a lo largo de dos días y medio (para un total de 5 dosis) o una vez al día (QD) a lo largo de dos días (para un total de 2 dosis). En otras realizaciones, el compuesto se puede dosificar una vez al día (QD) a lo
5 largo de 5 días.

Terapia combinada

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en combinación o simultáneamente con al menos otro agente activo, por ejemplo, agente o régimen
10 contra el cáncer, en el tratamiento del cáncer. Los términos “en combinación” y “simultáneamente” en este contexto significan que los agentes se administran conjuntamente, lo que incluye la administración sustancialmente contemporánea, mediante las mismas formas de dosificación o formas de dosificación separadas, y mediante los mismos o diferentes modos de
15 administración, o secuencialmente, por ejemplo, como parte del mismo régimen de tratamiento, o mediante regímenes de tratamiento sucesivos. Por lo tanto, si se administra secuencialmente, al inicio de la administración del segundo compuesto, el primero de los dos compuestos todavía es detectable en algunos casos en concentraciones efectivas en el sitio del tratamiento. La secuencia y el
20 intervalo de tiempo se pueden determinar de tal manera que puedan actuar juntos (por ejemplo, sinérgicamente) para proporcionar un mayor beneficio que si se administraran de otra manera. Por ejemplo, los agentes terapéuticos se

pueden administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, se pueden administrar suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado, que puede ser de manera sinérgica.

- 5 Por tanto, los términos no se limitan a la administración de los agentes activos exactamente al mismo tiempo.

En algunas realizaciones, el régimen de tratamiento puede incluir la administración de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales conocidos por su uso en el tratamiento del

10 cáncer. La dosificación de los agentes terapéuticos adicionales puede ser igual o incluso más baja que las dosis conocidas o recomendadas. Véase, *Hardman et al., eds., Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; Physician's Desk Reference 60th ed., 2006*. Se conocen en la técnica agentes contra el cáncer

15 que pueden ser adecuados para su uso en combinación con los compuestos. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 9,101,622 (Sección 5.2 de la misma) y la Patente de Estados Unidos 9,345,705 B2 (Columnas 12-18 de la misma). Ejemplos representativos de agentes contra el cáncer adicionales y regímenes de tratamiento incluyen radioterapia, quimioterapia (por ejemplo,

20 inhibidores mitóticos, inhibidores de la angiogénesis, antihormonas, inhibidores de la autofagia, agentes alquilantes, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, antiandrógenos, inhibidores de la ruta de transducción de

señales, agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, inhibidores de HDAC, inhibidores del proteasoma e inhibidores de la topoisomerasa), inmunomoduladores, anticuerpos terapéuticos (por ejemplo, anticuerpos monoespecíficos y biespecíficos) y terapia CAR-T.

- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) y el agente terapéutico adicional (por ejemplo, contra el cáncer) se pueden administrar con menos de 5 minutos de diferencia, menos de 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia, a aproximadamente 1 hora de diferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de diferencia, de
- 10 aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, de
- 15 aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de diferencia, de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, de
- 20 aproximadamente 12 horas a 18 horas de diferencia, 18 horas a 24 horas de diferencia, 24 horas a 36 horas de diferencia, 36 horas a 48 horas de diferencia, 48 horas a 52 horas de diferencia, 52 horas a 60 horas de diferencia, 60 horas a

72 horas de diferencia, 72 horas a 84 horas de diferencia, 84 horas a 96 horas de diferencia, o 96 horas a 120 horas de diferencia. Se pueden administrar dos o más agentes terapéuticos (por ejemplo contra el cáncer) en la misma visita del paciente.

- 5 Cuando los componentes activos de la combinación no se administran en la misma composición farmacéutica, se entiende que se pueden administrar en cualquier orden a un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24
- 10 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), simultáneamente con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5
- 15 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después de) la administración del agente terapéutico adicional, a un sujeto que lo necesita. En varios aspectos, los agentes terapéuticos se administran con 1 minuto de diferencia, 10 minutos de diferencia, 30 minutos de diferencia, menos de 1 hora de diferencia, 1 hora de diferencia, 1 hora a 2 horas de diferencia, 2 horas a 3 horas de diferencia, 3
- 20 horas a 4 horas de diferencia, 4 horas a 5 horas de diferencia, 5 horas a 6 horas de diferencia, 6 horas a 7 horas de diferencia, 7 horas a 8 horas de diferencia, 8 horas a 9 horas de diferencia, 9 horas a 10 horas de diferencia, 10 horas a 11

horas de diferencia, 11 horas a 12 horas de diferencia, a no más de 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia. En un ejemplo, los agentes terapéuticos (por ejemplo, contra el cáncer) se administran en la misma visita al consultorio. En otro ejemplo, las terapias combinadas contra el cáncer se pueden

5 administrar con 1 minuto a 24 horas de diferencia.

En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) y el agente contra el cáncer o agente terapéutico adicional se administran cíclicamente. La terapia cíclica implica la administración de un tratamiento contra el cáncer durante un período de tiempo, seguido de la administración de un segundo

10 tratamiento contra el cáncer durante un período de tiempo y la repetición de esta administración secuencial, es decir, el ciclo, con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a uno o ambos agentes terapéuticos contra el cáncer, evitar o reducir los efectos secundarios de uno o ambos agentes terapéuticos contra el cáncer y/o mejorar la eficacia de las terapias. En un ejemplo, la terapia cíclica implica la

15 administración de un primer agente terapéutico contra el cáncer durante un período de tiempo, seguido de la administración de un segundo agente terapéutico contra el cáncer durante un período de tiempo, opcionalmente, seguido de la administración de un tercer agente terapéutico contra el cáncer durante un período de tiempo y así sucesivamente, y repetir esta administración

20 secuencial, es decir, el ciclo con el fin de reducir el desarrollo de resistencia a uno de los agentes terapéuticos contra el cáncer, evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes terapéuticos contra el cáncer y/o mejorar la

eficacia de los agentes terapéuticos contra el cáncer.

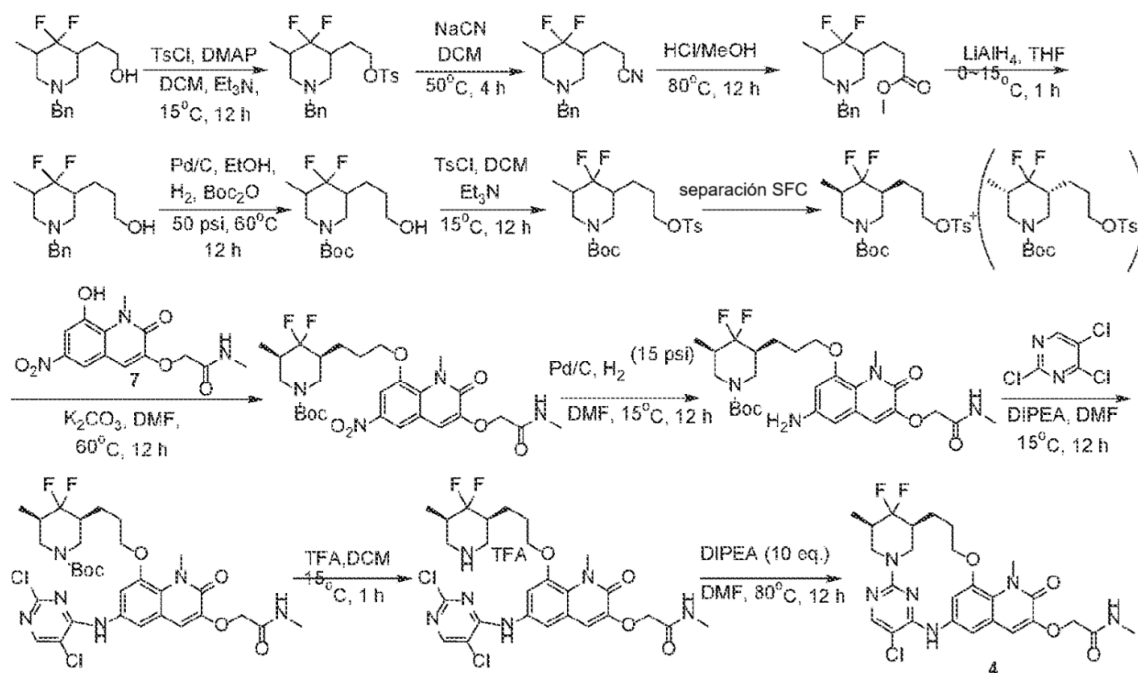
En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con otros agentes contra el cáncer, ejemplos de los cuales incluyen Etopósido (por ejemplo, linfomas y leucemia no linfocítica),
5 Vincristina (por ejemplo, leucemia), Daunorrubicina (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena crónica (CML) y sarcoma de Kaposi), Rituximab (por ejemplo, linfoma no Hodgkin), Alemtuzumab (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma de células T), Bortezomib (por ejemplo,
10 mieloma múltiple y linfoma de células del manto), Pegaspargasa (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda), Keytruda® (por ejemplo, linfoma de Hodgkin) y dexametasona (por ejemplo, mieloma múltiple agudo).

En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer adicional es un potenciador del inhibidor del homólogo zeste 2 (EZH2), ejemplos de los cuales
15 incluyen tazemetostato, GSK126, lirametóstato (CPI-1205), CPI-0209, PF-06821497, SHR2554, HH2853, valemestostato (DS3201), MAK-683 y FTX-6058.

Estos y otros aspectos de la presente divulgación se comprenderán mejor al considerar los siguientes Ejemplos, que pretenden ilustrar ciertas realizaciones particulares de la divulgación pero no pretenden limitar su alcance,
20 como se define en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 2-(((1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5-oxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-N-metilacetamida (4)



5 2-(1-Bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)etil-4-metilbencenosulfonato

A una solución de 2-(1-bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)etanol (10 g, 37,13 mmol, 1 eq) en DCM (210 ml) se agregaron cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (8,49 g, 44,56 mmol, 1,2 eq), DMAP (453,60 mg, 3,71 mmol, 0,1 eq) y TEA (7,51 g, 74,26 mmol, 10,34 ml, 2 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. Después de la adición de agua (200 ml), la solución (combinada con otro lote con la misma escala) se extrajo con DCM (300 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó

mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 0~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (22 g, 47,27 mmol, 64 % de rendimiento, 91 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,75 (d, J = 8, 11 Hz, 2H), 7,47 (br d, J = 7,87 Hz, 2H), 7,24 - 7,37 (m, 5H), 3,98 - 4,13 (m, 2H), 3,37 - 3,54 (m, 2H), 2,65 - 2,81 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,97 - 2,03 (m, 1H), 1,76 - 1,94 (m, 3H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 1,14 - 1,22 (m, 1H), 0,84 (d, J = 6,68 Hz, 3H).

3-(1-Bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)propanonitrilo

A una mezcla de 2-(1-bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)etil-4-metil-bencenosulfonato (22 g, 51,95 mmol, 1 eq) en DMSO (450 ml) se agregó NaCN (11,55 g, 235,68 mmol, 4,54 eq) bajo N_2 . La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C, se diluyó con H_2O (1000 ml), se extrajo con EtOAc (1000 ml x 2), la fase orgánica combinada se lavó con solución salina (1000 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 0~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (8 g, 25,29 mmol, 49 % de rendimiento, 88 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,21 - 7,40 (m, 5H), 3,56 - 3,70 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 2,90 - 3,11 (m, 1H), 2,67 - 2,79 (m, 1H), 2,52 - 2,63 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 1,78 - 1,98 (m, 3H), 1,47 (dq, J = 14,38, 7,37 Hz, 1H), 0,88 (d, J = 6,79 Hz, 3H).

3-(1-bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)propanoato de metilo

Una mezcla de 3-(1-bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)propanonitrilo (8 g, 28,74 mmol, 1 eq) en HCl/MeOH (160 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró in vacuo. Al residuo se agregó NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) a

5 pH = 8. luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 0~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto

10 del título como un aceite amarillo (4,9 g, 15,74 mmol, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25 - 7,38 (m, 5H), 3,66 (s, 3H), 3,45 - 3,60 (m, 2H), 2,82 - 2,91 (m, 1H), 2,69 - 2,80 (m, 1H), 2,39 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 1,90 - 2,19 (m, 5H), 1,48 - 1,61 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,72 Hz, 3H).

3-(1-Bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)propan-1-ol

15 A una mezcla de 3-(1-bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)propanoato de metilo (7,07 g, 22,71 mmol, 1 eq) en THF (70 ml) se agregó LiAlH₄ (1,03 g, 27,25 mmol, 1,2 eq) lentamente a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. A la mezcla se agregó agua (~1 ml) a 15 °C en forma de gotas hasta que no se produjeron burbujas. La mezcla se secó con Na₂SO₄

20 anhidro(~20 g) y se agitó a 15 °C durante 10 min. Luego la mezcla se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,9 g, 15,04 mmol, 66 % de rendimiento, 87 % de pureza). RMN ¹H

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,27 - 7,19 (m, 5H), 3,56 - 3,38 (m, 4H), 2,84 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,62 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,53 - 1,49 (m, 3H), 1,20 - 1,16 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 6,80$ Hz, 3H).

4,4-difluoro-3-(3-hidroxipropil)-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-
5 butilo

A una solución de 3-(1-bencil-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil)propan-1-ol (4,9 g, 17,29 mmol, 1 eq) en EtOH (50 ml) se agregó Pd/C (1 g, 10 % de pureza) y Boc_2O (7,55 g, 34,59 mmol, 7,95 ml, 2 eq) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo
10 H_2 (50 psi) a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite gris (6,6 g, crudo). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,22 - 3,95 (m, 3H), 3,67 - 3,63 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,86 - 1,82 (m, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 2H), 1,47 - 1,45 (m, 9H), 1,29 - 1,25 (m, 2H), 1,00 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H).

15 4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfoniloxi)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4,4-difluoro-3-(3-hidroxipropil)-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (6,6 g, 22,50 mmol, 1 eq) en DCM (70 ml) se agregaron TEA (4,55 g, 45,00 mmol, 6,26 ml, 2 eq) y TsCl (4,29 g, 22,50 mmol, 1 eq) a
20 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla, seguido de extracción con DCM (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (120 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se

filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (altura de columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de malla 100-200. éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1. 3/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (5,6 g, 12,30 mmol, 55 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,79 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 4H), 2,56 (br s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,86 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,80$ Hz, 3H).

(3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (10C) y (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3 g, 6,70 mmol, 1 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm * 50 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B%: 35 %- 35 %, 4,5 min) para dar (3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,3 g, 2,87 mmol, 43 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un aceite incoloro y (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,3 g, 2,84 mmol, 42 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,79 (d, $J = 8,11$ Hz, 2H), 7,35 (br d, $J = 7,99$ Hz, 2H), 3,85 - 4,19 (m, 4H), 2,35 - 2,75 (m, 5H), 1,67 - 1,97 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,20 - 1,32 (m, 1H), 0,96 - 1,04 (m, 3 H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

δ ppm 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,99 Hz, 2H), 3,88 - 4,17 (m, 4H), 2,48 - 2,68 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,85 (br s, 1H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,18 - 1,32 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,68 Hz, 3 H).

(3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-
5 6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de 2-[(8-hidroxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (100 mg, 325,46 μ mol, 1 eq) y (3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfoniloxi)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (218,48 mg, 488,19 μ mol, 1,5 eq) en DMF (1 ml) se agregó K_2CO_3 (89,96 mg, 650,92 μ mol, 2 eq). La mezcla de reacción luego se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de
10 reacción (combinada con otro lote con escala de 60 mg) se trató con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con solución salina (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se trituró con (éter de petróleo/acetato de etilo =
15 1:1. 5 ml) a 15 °C durante 30 min para dar el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 83 % de pureza). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,22 (br s, 1H), 7,90 (br d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (br s, 2H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 2,56 - 2,69 (m, 5H), 1,83 - 2,08 (m, 5H), 1,40 (s, 10H), 0,94 (br d, J = 6,48 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 583,4$.

20 (3S,5R)-3-[3-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (150,00 mg, 257,47 μ mol, 1 eq) en DMF (3 ml) se agregó Pd/C (0,1 g, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó 3 veces con H₂. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 50 mg) se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (160 mg, crudo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 - 7,46 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,39 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,16 - 4,35 (m, 1H), 4,01 (br t, J = 5,84 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,65 - 3,84 (m, 1H), 2,89 (br s, 2H), 2,51 - 2,71 (m, 2H), 1,75 - 2,08 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,37 - 1,45 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,68 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 553,2.

(3S,5R)-3-[3-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de (3S,5R)-3-[3-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 180,96 μ mol, 1 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (66,38 mg, 361,92 μ mol, 2 eq) en DMF (1 ml) se agregó DIPEA (58,47 mg, 452,40 μ mol, 2,5 eq). La mezcla de reacción luego se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 30 mg) se trató con H₂O (2 ml), luego la suspensión se filtró y el sólido se recolectó y se secó in

vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/THF = 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 73 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,57 (br s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,44 (br d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,13 (br s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,09 (br s, 3H), 3,89 (br s, 4H), 2,58 - 2,73 (m, 5H), 1,81 - 2,02 (m, 5H), 1,39 (br s, 10H), 0,94 (br d, J = 5,75 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 699,4.

2-[[6-[(2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino]-8-[3-[(3S,5R)-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil]propoxi]-1-metil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

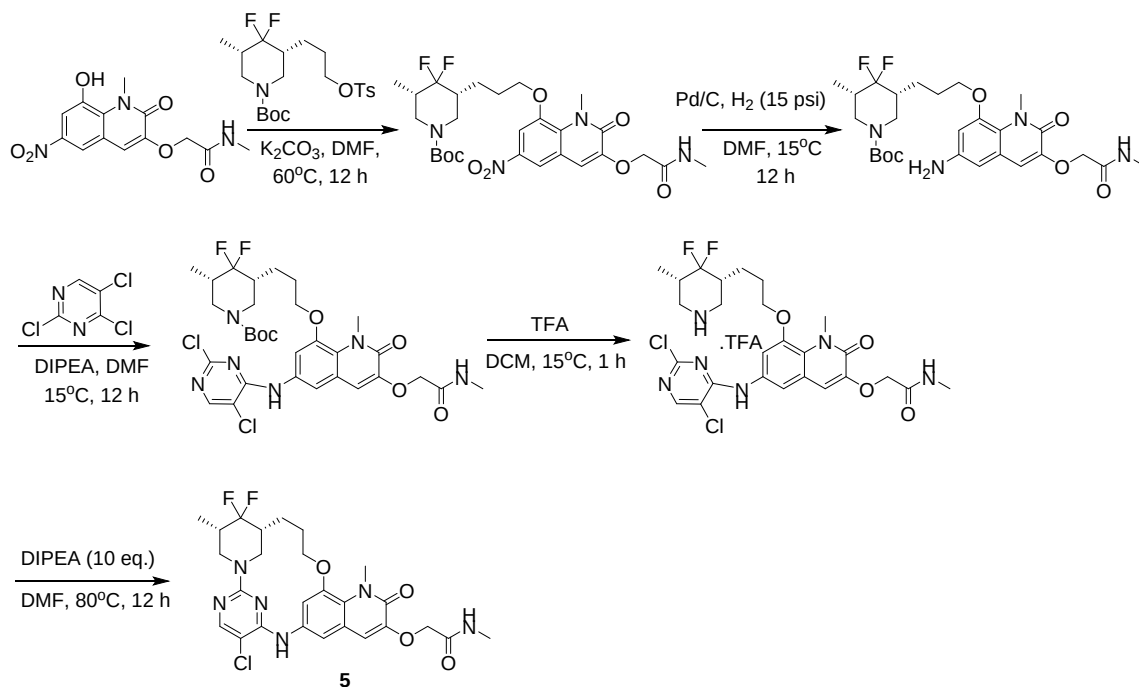
Una solución de (3S,5R)-3-[3-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (130 mg, 185,83 μmol, 1 eq) en DCM (4 ml) y TFA (1,0 ml) se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (150 mg, crudo, sal de TFA). LCMS: [M+H]⁺ = 599,2.

2-(((1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5-oxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-N-metilacetamida (4)

A una solución de 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-8-[3-[(3S,5R)-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil]propoxi]-1-metil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (150 mg, 210,24 μmol, 1 eq, TFA) en DMF (1,5 ml) se agregó DIPEA (271,71 mg, 2,10 mmol, 366,19 μl, 10 eq). La mezcla de reacción luego se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar un

residuo que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 µm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 45 %-75 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 25,84 µmol, 12 % de rendimiento, 97 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (br d, J = 4,29 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,55 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,45 - 4,72 (m, 5H), 4,14 - 4,24 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,74 (br t, J = 12,64 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,53 Hz, 3H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,42 (m, 1H), 1,84 - 2,02 (m, 2H), 1,59 - 1,81 (m, 2H), 1,32 - 1,42 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,68 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺=563,3.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(((1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5-oxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-N-metilacetamida (5)



(3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-[(8-hidroxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (120 mg, 390,55 μmol , 1 eq) en DMF (2 ml) se agregó K_2CO_3 (107,96 mg, 781,10 μmol , 2 eq) y (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(ptolilsulfoniloxi)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (262,18 mg, 585,83 μmol , 1,5 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 30 mg) se enfrió a 20 °C y se agregó agua (2 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (5 ml), luego la torta de filtro se secó in vacuo. El producto crudo se trituró con éter de petróleo: acetato de etilo=1/1 (~2 ml) a 20 °C durante 5 min. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,23 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,93 (br d, J = 4,16 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (br t, J = 5,20 Hz, 2H), 3,99 - 4,17 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 2,66 (d, J = 4,52 Hz, 5H), 1,79 - 2,11 (m, 5H), 1,40 (s, 10H), 0,94 (d, J = 6,60 Hz, 3H).

(3R,5S)-3-[3-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 171,65 μmol , 1 eq) en DMF (2 ml) se agregó Pd/C (40 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío

y se purgó 3 veces con H₂. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 30 mg) se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (120 mg, crudo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 - 7,98 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,45 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,75 - 3,83 (m, 3H), 3,26 - 3,33 (m, 4H), 2,89 (s, 4H), 2,73 (s, 4H), 1,79 - 2,05 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,75 Hz, 3H).

(3R,5S)-3-[3-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de (3R,5S)-3-[3-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 180,96 μmol, 1 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (66,38 mg, 361,92 μmol, 2 eq) en DMF (1 ml) se agregó DIEA (58,47 mg, 452,40 μmol, 78,80 μl, 2,5 eq). La mezcla de reacción luego se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 20 mg) se trató con H₂O (2 ml). Luego la suspensión se filtró y el sólido se recolectó y se secó in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/THF = 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido negro (110 mg, 94 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (br d, J = 4,50 Hz, 1H), 7,44 (br d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,13 (s,

1H), 4,57 (s, 2H), 4,09 (br t, J = 5,57 Hz, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,55 - 2,71 (m, 5H), 1,81 - 2,08 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,75 Hz, 3H).

2-[[6-[(2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino]-8-[3-[(3R,5S)-4,4-difluoro-5-metil-3-piperidil]propoxi]-1-metil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

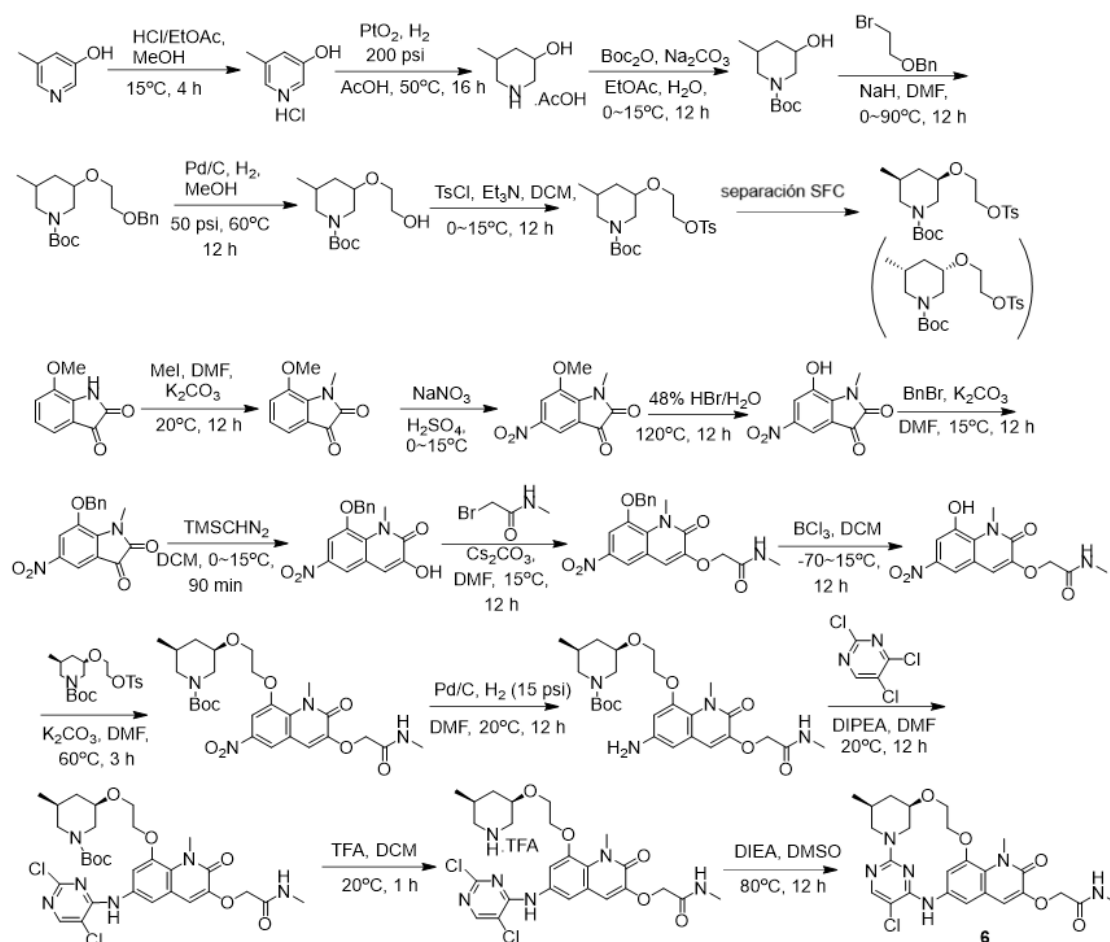
5 Una solución de (3R,5S)-3-[3-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (80 mg, 114,36 μ mol, 1 eq) en TFA (800,00 μ l) y DCM (2,4 ml) se agitó a 15 °C durante 1 h. La solución se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (80 mg, crudo, 10 sal de TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 599,3$.

2-(((1³R,1⁵S)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5-oxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-N-metilacetamida (5)

Una mezcla de 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-8-[3-[(3R,5S)-4,4-15 difluoro-5-metil-3-piperidil]propoxi]-1-metil-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (80 mg, 112,13 μ mol, 1 eq, TFA), DIEA (144,92 mg, 1,12 mmol, 195,30 μ l, 10 eq) en DMF (1 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La solución (combinada con otro lote con 30 mg) se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 μ m; fase 20 móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30 %-60 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 96 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 - 7,98 (m, 1H), 7,86 (d, J = 1,83

Hz, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 2H), 4,64 - 4,72 (m, 1H), 4,54 - 4,63 (m, 3H), 4,49 - 4,54 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,74 (br t, J = 12,53 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,65 Hz, 3H), 2,55 (br s, 1H), 2,29 - 2,44 (m, 1H), 1,82 - 2,05 (m, 2H), 1,59 - 1,82 (m, 2H), 1,28 - 1,42 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,72 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 563,3$,

5 **Ejemplo 3: Síntesis de 2-(((1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5,8-dioxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-N-metilacetamida (6)**



Clorhidrato de 5-Metilpiridin-3-ol

A una solución de 5-metilpiridin-3-ol (10 g, 91,64 mmol, 1 eq) en EtOAc (30 ml) y MeOH (10 ml) se agregó HCl/EtOAc (4 M, 160 ml) en una porción a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (26,68 g, crudo, sal de HCl). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,97 (b, 1H), 8,19 - 8,42 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

5-Metilpiperidin-3-ol

A una solución de 5-metilpiridin-3-ol (13 g, 89,29 mmol, 1 eq, HCl) en AcOH (110 ml) se agregó PtO_2 (1,30 g, 8,93 mmol, 0,1 eq) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mezcla se agitó bajo H_2 (200 psi) a 50 °C durante 16 h. La mezcla se filtró mediante Celite®, y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (33 g, crudo, HOAc). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,94 - 9,58 (m, 2H), 3,67 - 3,83 (m, 1H), 2,94 - 3,22 (m, 2H), 2,67 (br t, $J = 10,01$ Hz, 1H), 2,24 - 2,48 (m, 2H), 1,58 - 1,85 (m, 2H), 0,96 - 1,17 (m, 1H), 0,87 (dd, $J = 8,38, 6,75$ Hz, 3H).

3-hidroxi-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de 5-metilpiperidin-3-ol (11 g, 62,78 mmol, 1 eq, HOAc) y Na_2CO_3 (13,31 g, 125,55 mmol, 2 eq) en EtOAc (100 ml) y H_2O (100 ml) se agregó Boc_2O (13,70 g, 62,78 mmol, 14,42 ml, 1 eq) en forma de gotas a 0 °C bajo N_2 . Luego la mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla (combinada con los otros 2 lotes con la misma escala) se extrajo con acetato de etilo (200 ml

x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 0~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 g, 46,45 mmol, 25 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,23 (br s, 1H) 3,82 - 4,09 (m, 1H) 3,62 (br d, $J = 4,05$ Hz, 1H) 2,38 (br t, $J = 10,67$ Hz, 1H) 2,17 (br s, 1H) 1,78 - 2,10 (m, 2H) 1,53 - 1,72 (m, 1H) 1,45 (s, 9H) 1,00 (q, $J = 11,92$ Hz, 1H) 0,92 (d, $J = 6,68$ Hz, 3H).

10 3-(2-benciloxietoxi)-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-hidroxi-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (10 g, 46,45 mmol, 1 eq) en DMF (100 ml) se agregó NaH (3,72 g, 92,90 mmol, 60 % de pureza, 2 eq) en porciones a 0 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó 2-bromoetoximetilbenceno (11,99 g, 55,74 mmol, 8,82 ml, 1,2 eq) a 0 °C y la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 11,5 h. La mezcla se apagó mediante NH_4Cl ac. sat. (200 ml) a 15 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 5~40 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,2 g, 9,98 mmol, 44 % de rendimiento, 83 %

de pureza). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,27 - 7,38 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,22 - 4,46 (m, 1H), 3,88 - 4,11 (m, 1H), 3,70 (br d, $J = 4,63$ Hz, 2H), 3,59 - 3,64 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,09 - 2,25 (m, 2H), 1,53 - 1,64 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01 (q, $J = 12,09$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 6,63$ Hz, 3H).

5 3-(2-hidroxietoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-(2-benciloxietoxi)-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,2 g, 12,02 mmol, 1 eq) en MeOH (50 ml) se agregó Pd/C (2 g, 10 % de pureza) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 60 °C durante 12 h. La mezcla
10 de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite negro (3,3 g, 9,29 mmol, 77 % de rendimiento, 73 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,17 - 4,43 (m, 1H), 3,86 - 4,07 (m, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 2H), 3,60 - 3,66 (m, 2H), 3,26 - 3,36 (m, 1H), 2,41 (br t, $J = 11,25$ Hz, 1H), 2,04 - 2,30 (m, 3H), 1,54 - 1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,99 (q, $J =$
15 11,98 Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 6,60$ Hz, 3H).

3-metil-5-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de 3-(2-hidroxietoxi)-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,3 g, 12,72 mmol, 1 eq) en DCM (30 ml) se agregó DMAP (155,45 mg, 1,27 mmol, 0,1 eq) y TEA (1,42 g, 14,00 mmol, 1,95 ml, 1,1 eq). Luego se agregó
20 TsCl (2,67 g, 14,00 mmol, 1,1 eq) en la mezcla a 0 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con

solución salina (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 3/1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,5 g, 8,32 mmol, 65 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,34 (d, J=8,11 Hz, 2 H) 4,07 - 4,34 (m, 3 H) 3,80 - 4,06 (m, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 2 H) 3,12 - 3,30 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,09 - 2,38 (m, 2 H) 1,95 - 2,04 (m, 1 H) 1,48 - 1,60 (m, 1 H) 1,45 (s, 9 H) 0,80 - 0,95 (m, 4 H).

(3S,5R)-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (8C) y (3R,5S)-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

3-metil-5-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (900 mg, 2,18 mmol, 1 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 μm); fase móvil: [Neu-ETOH]; B%: 20 %-20 %, 6 min) para dar (3S,5R)-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (380 mg, 909,74 μmol, 42 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un aceite incoloro y (3R,5S)-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (380 mg, 900,55 μmol, 41 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,13 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 4,82 Hz, 2H), 3,66 - 3,72 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,10 - 2,35 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,83 - 0,93 (m, 4H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 7,81 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,13 Hz, 2H), 4,12 - 4,17 (m, 2H), 3,66 - 3,71 (m, 2H), 3,16 - 3,28 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10 - 2,32 (m, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 1,53 - 1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,83 - 0,94 (m, 5H).

7-Metoxi-1-metil-indolina-2,3-diona

5 A una solución de 7-metoxiindolina-2,3-diona (50 g, 56,45 mmol, 1 eq) en DMF (600 ml) se agregó K_2CO_3 (58,5 g, 84,67 mmol, 1,5 eq) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 min. Luego se agregó MeI (52,08 g, 73,38 mmol, 22,85 ml, 1,3 eq) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 11,5 h. La mezcla de reacción luego se vertió en agua
10 (2000 ml), se acidificó con HCl 2 N (ac.) lentamente hasta pH = 3 y se agitó durante 45 min. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó bajo in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido rojo (50 g, 215,76 mmol, 73 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,41 (dd, J = 8,17, 0,89 Hz, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 7,06 - 7,12
15 (m, 1H), 3,88 (s, 3 H), 3,35 (s, 3H).

7-Metoxi-1-metil-5-nitro-indolina-2,3-diona

A una solución de $NaNO_3$ (22,23 g, 261,53 mmol, 2 eq) en H_2SO_4 (150 ml) se agregó rápidamente una solución de 7-metoxi-1-metil-indolina-2,3-diona (25 g, 130,76 mmol, 1 eq) en H_2SO_4 (150 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 15 °C
20 durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con la misma escala) luego se vertió en mezcla de hielo/agua lentamente mientras que se mantuvo la temperatura a 0 °C. Luego la solución acuosa resultante se lavó con

EtOAc (1 l x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido rojo (60 g, crudo). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,10 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

5 7-Hidroxi-1-metil-5-nitro-indolina-2,3-diona

Una solución de 7-metoxi-1-metil-5-nitro-indolina-2,3-diona (33 g, 139,72 mmol, 1 eq) en HBr (500 ml, 48 % de pureza) se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con la misma escala) luego se vertió en ice/agua lentamente mientras que se mantuvo la temperatura a 0 °C.

10 Luego la solución acuosa resultante se lavó con EtOAc (2 l x 3). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 10~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido rojo (20 g).
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,16 (br s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H).

7-Benciloxi-1-metil-5-nitro-indolina-2,3-diona

Una solución de 7-hidroxi-1-metil-5-nitro-indolina-2,3-diona (9 g, 40,51 mmol, 1 eq) en DMF (90 ml) se agregó K_2CO_3 (6,72 g, 48,61 mmol, 1,2 eq)
20 se agitó a 15 °C durante 30 min, luego se agregó BnBr (7,62 g, 44,56 mmol, 5,29 ml, 1,1 eq) en forma de gotas y la mezcla se agitó a 15 °C durante 11,5 h. A la mezcla (combinada con otro lote con la misma escala) se agregaron agua

(200 ml) y solución salina (200 ml), seguido se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (1000 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 10~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido rojo (12 g, 23,63 mmol, 29 % de rendimiento, 61 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,39 (s, 3H).

10 8-Benciloxi-3-hidroxi-1-metil-6-nitro-quinolin-2-ona

A una solución de 7-benciloxi-1-metil-5-nitro-indolina-2,3-diona (4,2 g, 13,45 mmol, 1 eq) en DCM (80 ml) se agregó TMSCHN_2 (2 M, 13,45 ml, 2 eq) en forma de gotas a 0 °C, luego la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con la misma escala) se apagó con HOAc hasta que no se produjeron burbujas. Luego se agregó H_2O (250 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con DCM (300 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se trituyó con DCM (20 ml) a 15 °C durante 30 min. Luego la suspensión se filtró y el sólido se lavó con DCM (8 ml x 2) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (2,2 g, 6,61 mmol, 25 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,03 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,55

(br d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

2-[(8-Benciloxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida

Se agregó 2-Bromo-N-metil-acetamida (1,35 g, 8,90 mmol, 1,2 eq) y
 5 Cs_2CO_3 (4,83 g, 14,83 mmol, 2 eq) a una solución de 8-benciloxi-3-hidroxi-1-metil-6-nitro-quinolin-2-ona (2,42 g, 7,42 mmol, 1 eq) en DMF (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. Luego la mezcla de reacción se trató con H_2O (100 ml) y se filtró. La torta de filtro se recolectó y se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (2,5 g, crudo). RMN ^1H
 10 (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,26 (br s, 1H), 7,92 (br s, 2H), 7,55 (br d, $J = 6,20$ Hz, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,39 (br d, $J = 5,60$ Hz, 1H), 5,29 - 5,39 (m, 2H), 4,50 - 4,65 (m, 2H), 3,86 (br s, 3H), 2,60 - 2,71 (m, 3H).

2-[(8-Hidroxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida

A una solución de 2-[(8-benciloxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (2,5 g, 6,29 mmol, 1 eq) en DCM (150 ml) se agregó BCl_3 (1 M, 12,58 ml, 2 eq) a -70 °C. La mezcla de reacción luego se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 50 mg) se apagó mediante una mezcla de ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 10:1$. 750 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción luego se calentó a 15 °C y se agitó durante 20 min. La mezcla
 20 se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,9 g, 5,44 mmol, 86 % de rendimiento, 88 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 7,90 (br d, $J = 4,38$ Hz,

1H), 7,69 (d, J = 2,63 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,66 (d, J = 4,75 Hz, 3H).

(3S,5R)-3-metil-5-[2-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

5 A una solución de 2-[(8-hidroxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (250 mg, 813,65 μ mol, 1 eq) y (3S,5R)-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (336,47 mg, 813,65 μ mol, 1 eq) en DMF (3 ml) se agregó K₂CO₃ (281,14 mg, 2,03 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y
10 se agregó agua (3 ml) lo que provocó que se formara un precipitado. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (5 ml x 2) y luego una solución orgánica (éter de petróleo: acetato de etilo = 1/1. 10 ml). La torta de filtro se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (350 mg, 548,69 μ mol, 67 % de rendimiento, 86 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-
15 d₆) δ ppm 8,22 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 7,91 (br d, J = 2,25 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (br t, J = 3,94 Hz, 2H), 4,03 - 4,19 (m, 1H), 3,92 - 3,95 (m, 3H), 3,73 - 3,92 (m, 4H), 2,67 (d, J = 4,50 Hz, 3H), 2,14 - 2,44 (m, 2H), 2,09 (br d, J = 12,26 Hz, 1H), 1,43 - 1,56 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,89 - 0,98 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,63 Hz, 3H).

20 (3R,5S)-3-[2-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-metil-5-[2-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (350 mg, 638,01 μ mol, 1 eq) en DMF (5 ml) se agregó Pd/C (0,1 g, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ 5 varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 20 °C durante 12 h. La mezcla se filtró mediante Celite® y la torta de filtro se lavó con DMF (~15 ml). El filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (340 mg, crudo). LCMS: [M+H]⁺ = 519,4.

(3R,5S)-3-[2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1- 10 carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-[2-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (340 mg, 655,61 μ mol, 1 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (240,51 mg, 1,31 mmol, 15 2 eq) en DMF (3,5 ml) se agregó DIPEA (169,46 mg, 1,31 mmol, 228,39 μ l, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, Eluyente de 10~100 % de EtOH/Acetato de etilo) para dar ~300 mg de producto crudo. El producto crudo se trituroó adicionalmente con (PE/EtOAc = 1/1. 3 ml) a 20 °C 20 durante 5 min para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (200 mg, 283,67 μ mol, 43 % de rendimiento, 94 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (br d, J = 4,50 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H),

7,14 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,18 (br t, J = 4,06 Hz, 3H), 3,85 - 3,95 (m, 5H), 3,79 (dt, J = 7,63, 3,69 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 4,63 Hz, 3H), 2,14 - 2,46 (m, 2H), 2,07 (br d, J = 11,51 Hz, 1H), 1,43 - 1,57 (m, 1H), 1,38 m 1,34 (m, 10H), 0,93 (q, J = 11,84 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,63 Hz, 3H).

5 2-[[6-[(2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-8-[2-[[[(3R,5S)-5-metil-3-piperidil]oxi]etoxi]-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

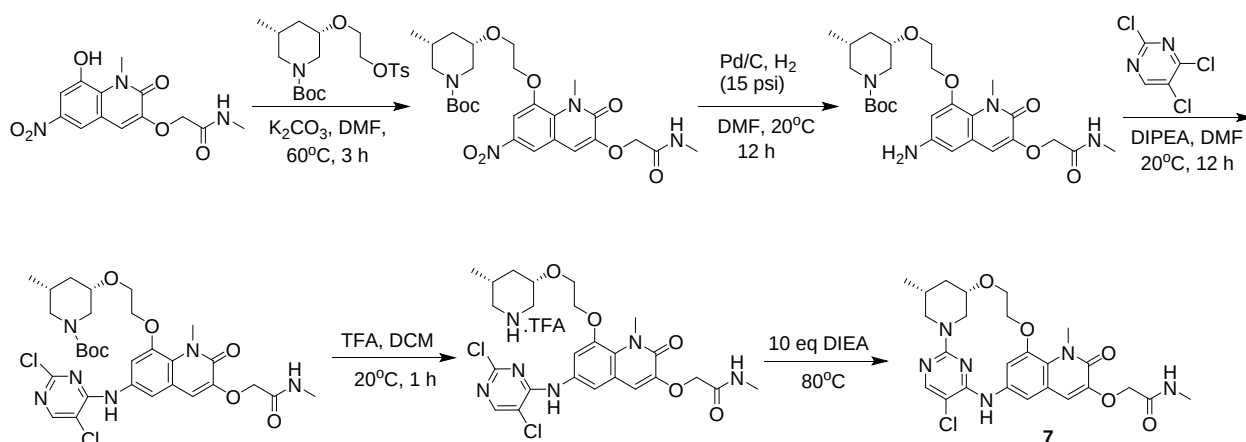
Una solución de (3R,5S)-3-[2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (200,00 mg, 300,50 μ mol, 1 eq) en DCM (2 ml) y TFA
10 (0,5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (220 mg, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 565,2$.

2-(((1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5,8-dioxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-
15 N-metilacetamida (6)

A una solución de 2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-8-[2-[[[(3R,5S)-5-metil-3-piperidil]oxi]etoxi]-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida (220 mg, 323,78 μ mol, 1 eq, TFA) en DMSO (9 ml) se agregó DIPEA (418,46 mg, 3,24 mmol, 563,96 μ l, 10 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla
20 se filtró y el filtrado se purificó directamente sin tratamiento final. El filtrado se purificó mediante p-HPLC (columna: Waters Xbridge™ BEH C18 100 * 30 mm * 10 μ m; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 40 %-60 %, 8 min) para dar el

compuesto del título como un sólido amarillo (21 mg, 37,48 μmol , 12 % de rendimiento, 94 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,02 - 8,11 (m, 2H), 7,94 (br d, $J = 4,05$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,79$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,65 - 4,77 (m, 1H), 4,50 - 4,62 (m, 3H), 4,32 - 4,41 (m, 1H), 4,13 - 4,26 (m, 1H), 3,68 - 3,91 (m, 6H), 2,66 (d, $J = 4,53$ Hz, 3H), 2,52 - 2,59 (m, 2H), 1,98 (br d, $J = 11,68$ Hz, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 1H), 1,09 - 1,19 (m, 1H), 0,89 (br d, $J = 6,56$ Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,3$.

Ejemplo 4: Síntesis de 2-(((1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5,8-dioxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-N-metilacetamida (7)



(3R,5S)-3-metil-5-[2-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-[(8-hidroxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-3-quinolil)oxi]-N-metil-acetamida (200 mg, 650,92 μmol , 1 eq) y (3R,5S)-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (269,17 mg,

650,92 μmol , 1 eq) en DMF (3 ml) se agregó K_2CO_3 (224,91 mg, 1,63 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla (combinada con otro lote con escala de 50 mg) se enfrió a 20 °C y se agregó ~3 ml de agua. Se produjo un precipitado. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (5 ml x 2) y solución orgánica (éter de petróleo: acetato de etilo = 1/1. 10 ml), luego la mezcla se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (350 mg, 93,4 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,23 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 7,92 (br d, $J = 4,25$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,50$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,33 (t, $J = 4,13$ Hz, 2H), 4,01 - 4,21 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 - 3,93 (m, 4H), 2,66 (d, $J = 4,50$ Hz, 3H), 2,15 - 2,40 (m, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 1,45 - 1,57 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,89 - 0,98 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,63$ Hz, 3H).

(3S,5R)-3-[2-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de (3R,5S)-3-metil-5-[2-[[1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-6-nitro-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (350 mg, 638,01 μmol , 1 eq) en DMF (5 ml) se agregó Pd/C (0,1 g, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 20 °C durante 12 h. La mezcla se filtró mediante Celite® y la torta de filtro se lavó con DMF (~15 ml), luego el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (340 mg, crudo). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,4$.

(3S,5R)-3-[2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-[2-[[6-amino-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (340 mg, 655,61 μ mol, 1 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (240,51 mg, 1,31 mmol, 2 eq) en DMF (3,5 ml) se agregó DIPEA (169,46 mg, 1,31 mmol, 228,39 μ l, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, Eluyente de 10~100 % de EtOH/Acetato de etilo) para dar ~300 mg de producto crudo. El producto crudo se trituyó adicionalmente con (PE/EtOAc = 1/1. 3 ml) a 20 °C durante 5 min para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (220 mg, 324,93 μ mol, 50 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (br d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 - 4,22 (m, 3H), 3,85 - 3,97 (m, 5H), 3,72 - 3,84 (m, 1H), 2,66 (d, J = 4,52 Hz, 3H), 2,55 - 2,59 (m, 2H), 2,16 - 2,42 (m, 1H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,88 - 0,98 (m, 1H), 0,82 - 0,88 (m, 3H).

2-[[6-[(2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-8-[2-[(3S,5R)-5-metil-3-piperidil]oxi]etoxi]-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida

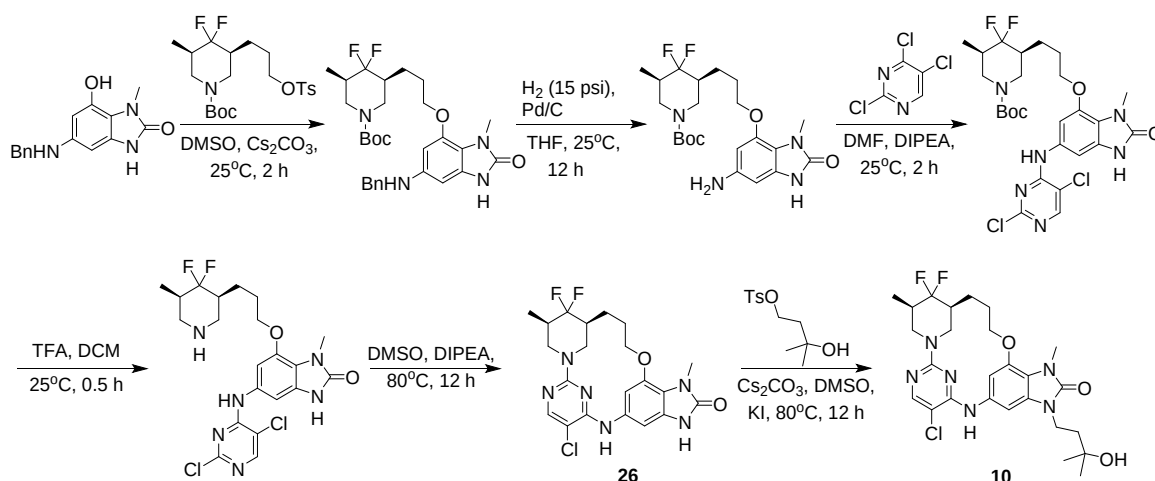
Una solución de (3S,5R)-3-[2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-3-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]-2-oxo-8-quinolil]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-

carboxilato de tert-butilo (180 mg, 270,45 μ mol, 1 eq) en DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (200 mg, crudo, sal de TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 565,6$.

5 2-(((1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁵,4¹-dimetil-4²-oxo-4¹,4²-dihidro-5,8-dioxa-3-aza-4(6,8)-quinolina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4³-il)oxi)-N-metilacetamida (7)

A una solución de 2-[[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-1-metil-8-[2-[[[(3S,5R)-5-metil-3-piperidil]oxi]etoxi]-2-oxo-3-quinolil]oxi]-N-metil-acetamida
 10 (200 mg, 294,35 μ mol, 1 eq, TFA) en DMSO (8 ml) se agregó DIPEA (380,42 mg, 2,94 mmol, 512,70 μ l, 10 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó directamente sin tratamiento final adicional. El filtrado (combinado con otro lote a 25 mg) se purificó mediante p-HPLC(columna: Waters Xbridge™ BEH C18 100 * 30 mm * 10 μ m; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-
 15 ACN]; B%: 35 %-65 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (25 mg, 95 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,66 - 9,21 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (br d, J = 1,63 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H), 4,63 (br d, J = 10,01 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,36 (br d, J = 9,38 Hz, 1H), 4,11 - 4,24 (m, 1H), 3,84 - 3,92 (m, 1H), 3,67 - 3,84 (m, 5H), 2,66 (br d, J = 4,13 Hz, 3H), 2,32 - 2,47 (m, 2H), 1,96 (br d, J = 10,38 Hz, 1H), 1,54 - 1,67
 20 (m, 1H), 1,10 (q, J = 11,51 Hz, 1H), 0,87 (br d, J = 6,38 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 529,3$

Ejemplo 5: Síntesis de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (10)



5

(3S,5R)-3-(3-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 5-(bencilamino)-7-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (660 mg, 2,45 mmol, 1 eq) en DMSO (7 ml) se agregaron (3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-(3-(tosiloxi)propil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 2,45 mmol, 1 eq) y Cs₂CO₃ (1,60 g, 4,90 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 500 mg) se trató con agua (20 ml), luego se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in

15

vacuo para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Welch Xtimate® C18 180*70 mm*10 µm; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 50 %-80 %, 15 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1 g, 1,82 mmol, 66 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,35 (br s, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 4H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 6,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,95 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,06 - 1,69 (m, 5H), 1,40 (s, 9H), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

(3S,5R)-3-(3-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi) propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-(3-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1 g, 1,84 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) se agregó Pd/C (300 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón (800 mg, 1,60 mmol, 87 % de rendimiento, 91 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,98 - 7,92 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,80 - 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,62 - 4,56 (m, 2H), 4,55 - 4,49 (m, 4H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,43

(m, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,67 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

(3S,5R)-3-(3-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-

5 carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-(3-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,10 mmol, 1 eq) en DMF (5 ml) se agregaron 2,4,5-tricloropirimidina (403,56 mg, 2,20 mmol, 2 eq) y DIPEA (355,45 mg, 2,75 mmol, 10 479,04 µl, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con agua (8 ml), luego la suspensión se filtró. El precipitado se filtró, y el sólido se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (530 mg, 793,05 µmol, 72 % de rendimiento, 90 % de pureza).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,90 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,06 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,02 - 1,81 (m, 5H), 1,39 (s, 10H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(3-((3S,5R)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

20 Una solución de (3S,5R)-3-(3-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 831,29 µmol, 1 eq) en DCM

(1,5 ml) y TFA (0,5 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (500 mg, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 501,1$,

($1^3S,1^5R$)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-
 5 aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-
 ona (26)

A una solución de 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(3-((3S,5R)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-
 ona (500 mg, 812,51 μ mol, 1 eq, TFA) en DMSO (30 ml) se agregó DIPEA
 10 (1,05 g, 8,13 mmol, 1,42 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C
 durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml), luego la
 suspensión se filtró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante
 cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1) para
 dar el compuesto del título como un sólido amarillo (250 mg, 516,25 μ mol, 64 %
 15 de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ = 10,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,63 (s, 1H),
 4,70 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,42
 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,17 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,04 -
 1,81 (m, 3H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 0,97 (br d, J = 6,0 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ =$
 20 465,2. 30 mg del sólido amarillo se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC
 (columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μ m; fase móvil:
 [agua(NH₄HCO₃)-ACN];B%: 40 %-70 %, 8 min) para dar el compuesto del título

como un sólido blanco (10 mg, 21,30 μ mol, 33 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,63 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,73 (br t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,57 (m, 4H), 1,35 (dt, J = 5,2. 12,6 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,3$,

($1^3\text{S}, 1^5\text{R}$)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (10)

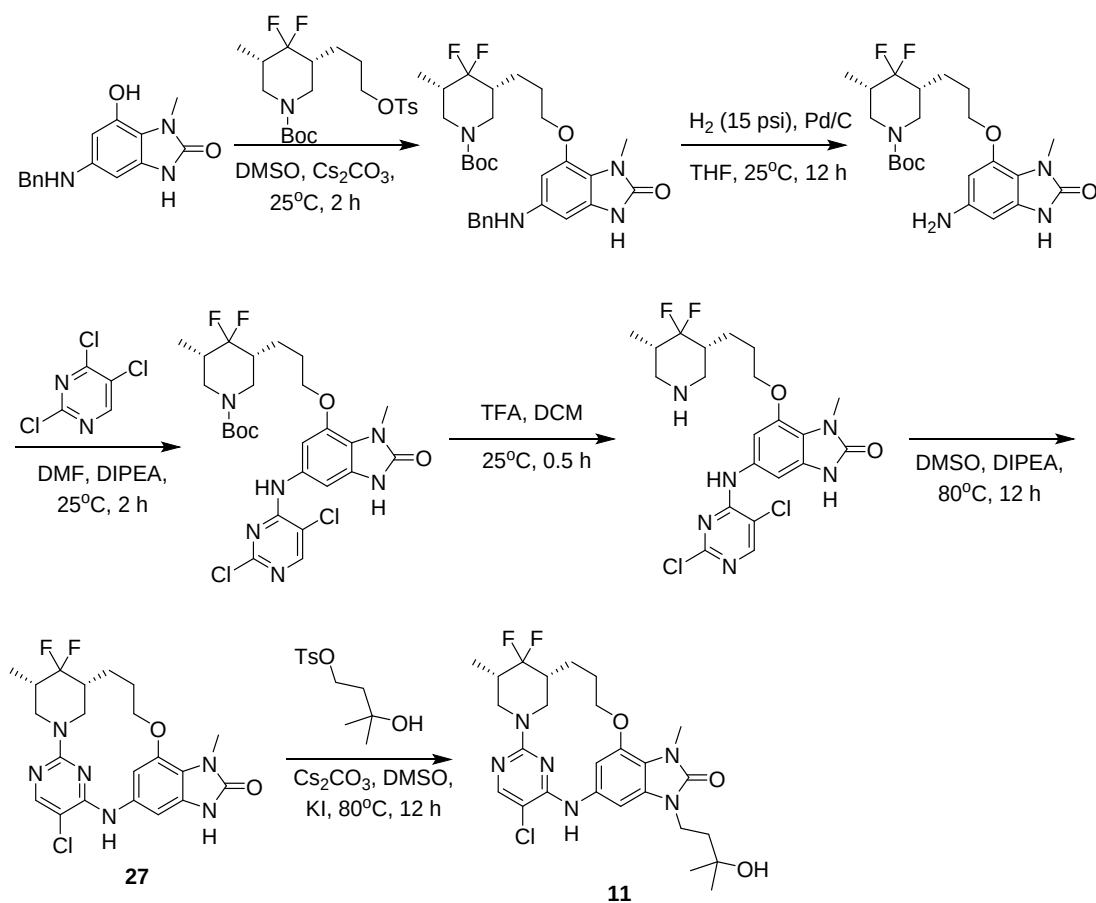
10 A una mezcla de ($13\text{S}, 15\text{R}$)-25-cloro-14,14-difluoro-15,43-dimetil-42,43-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (150 mg, 322,65 μ mol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-butilo) (166,70 mg, 645,31 μ mol, 2 eq) en DMSO (2 ml) se agregaron KI (26,78 mg, 161,33 μ mol, 0,5 eq) y

15 Cs_2CO_3 (210,25 mg, 645,31 μ mol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con agua y la suspensión se filtró. El sólido se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μ m; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 60 %-90 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 53,90 μ mol, 17 %

20 de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,84 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,70 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 6,0. 9,6 Hz,

2H), 3,46 (s, 3H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 1H), 2,01 - 1,57 (m, 6H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
LCMS: $[M+H]^+ = 551,4$,

Ejemplo 6: Síntesis de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (11)



(3R,5S)-3-(3-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 5-(bencilamino)-7-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (500 mg, 1,86 mmol, 1 eq) en DMSO (5 ml) se agregaron (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-(3-(tosiloxi)propil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (830,93 mg, 1,86 mmol, 1 eq) y Cs_2CO_3 (1,21 g, 3,71 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con la misma escala) se trató con agua (20 ml), luego se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Welch Xtimate® C18 180*70 mm#10 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 50 %-80 %, 15 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (850 mg, 1,51 mmol, 59 % de rendimiento, 97 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,35 (s, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 4H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,16 - 3,85 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 2,69 - 2,53 (m, 2H), 2,04 - 1,69 (m, 5H), 1,35 - 1,22 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(3R,5S)-3-(3-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi) propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(3-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (850,00 mg, 1,56 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) se agregó Pd/C (300 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón (680 mg, crudo). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,37 (s, 1H), 5,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,18 - 3,84 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,58 (s, 2H), 2,06 - 1,72 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(3R,5S)-3-(3-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(3-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1,10 mmol, 1 eq) en DMF (8 ml) se agregaron 2,4,5-tricloropirimidina (403,56 mg, 2,20 mmol, 2 eq) y DIPEA (355,44 mg, 2,75 mmol, 479,03 µl, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con agua (8 ml). La suspensión se filtró y el precipitado se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (500 mg, 656,72 µmol, 60 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,90 (s,

1H), 9,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 3H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,03 - 1,80 (m, 5H), 1,39 (s, 10H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(3-((3R,5S)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Una solución de (3R,5S)-3-(3-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (500,00 mg, 831,29 μ mol, 1 eq) en DCM (5 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (500 mg, crudo, sal de TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 501,2$,

($1^3R,1^5S$)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (27)

A una solución de 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(3-((3R,5S)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (500 mg, 812,51 μ mol, 1 eq, TFA) en DMSO (20 ml) se agregó DIPEA (1,05 g, 8,13 mmol, 1,42 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se trató con agua (30 ml). La suspensión se filtró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (250 mg, 510,87 μ mol, 63 % de

rendimiento, 95 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,81 - 4,51 (m, 2H), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 2,41 - 2,14 (m, 2H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

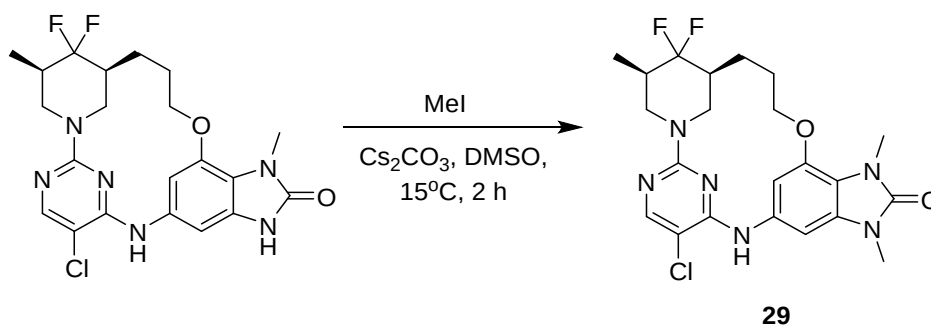
5 LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,2$. 30 mg del residuo se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40 %-70 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 99 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,81 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J =
10 1,3 Hz, 1H), 4,70 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,58 (br d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,07 (dt, J = 7,0. 11,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,73 (br t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,58 (m, 2H), 1,35 (dt, J = 5,2. 12,8 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,3$.

15 (1 ^3R ,1 ^5S)-2 5 -Cloro-1 4 ,1 4 -difluoro-4 1 -(3-hidroxi-3-metilbutil)-1 5 ,4 3 -dimetil-4 2 ,4 3 -dihidro-4 ^1H -5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4 2 -ona (11)

A una mezcla de (1 ^3R ,1 ^5S)-2 5 -cloro-1 4 ,1 4 -difluoro-1 5 ,4 3 -dimetil-4 2 ,4 3 -dihidro-4 ^1H -5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-
20 piperidinaciclooctafan-4 2 -ona (150 mg, 322,65 μmol , 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (166,70 mg, 645,31 μmol , 2 eq) en DMSO (5 ml) se agregó KI (26,78 mg, 161,33 μmol , 0,5 eq) y Cs_2CO_3

(210,25 mg, 645,31 μmol , 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se trató con agua y la suspensión se filtró. El sólido se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45 %-75 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 115,60 μmol , 36 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,84 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,69 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 6,4, 9,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,72 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,75 - 1,56 (m, 4H), 1,38 - 1,29 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 551,4$,

Ejemplo 7: Síntesis de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4¹,4³-trimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (29)

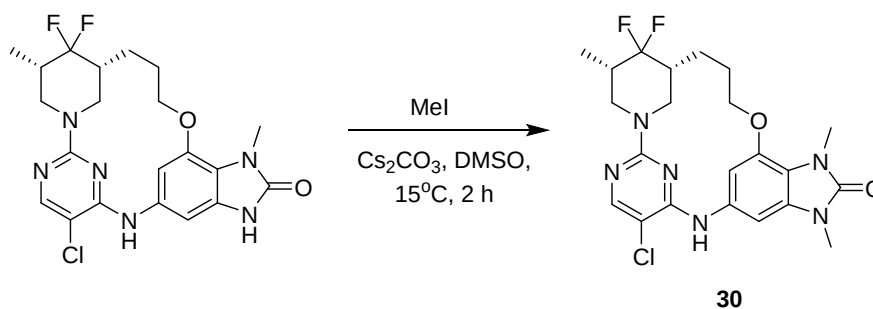


15

Una mezcla de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (70 mg, 150,57 μmol , 1 eq), MeI (23,51 mg,

165,63 μmol , 10,31 μl , 1,1 eq), y Cs_2CO_3 (73,59 mg, 225,86 μmol , 1,5 eq) en DMSO (1 ml) se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%:45 %-75 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 62,01 μmol , 41 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,82 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,68 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,58 (br d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,42 (br t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,72 (br t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,02 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,57 (m, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,00 - 0,91 (m, 1H), 0,60 - 0,35 (m, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,2$,

Ejemplo 8: Síntesis de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4¹,4³-trimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (30)



15

A una solución de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (30 mg, 64,53 μmol , 1 eq) en DMSO (0,5 ml) se

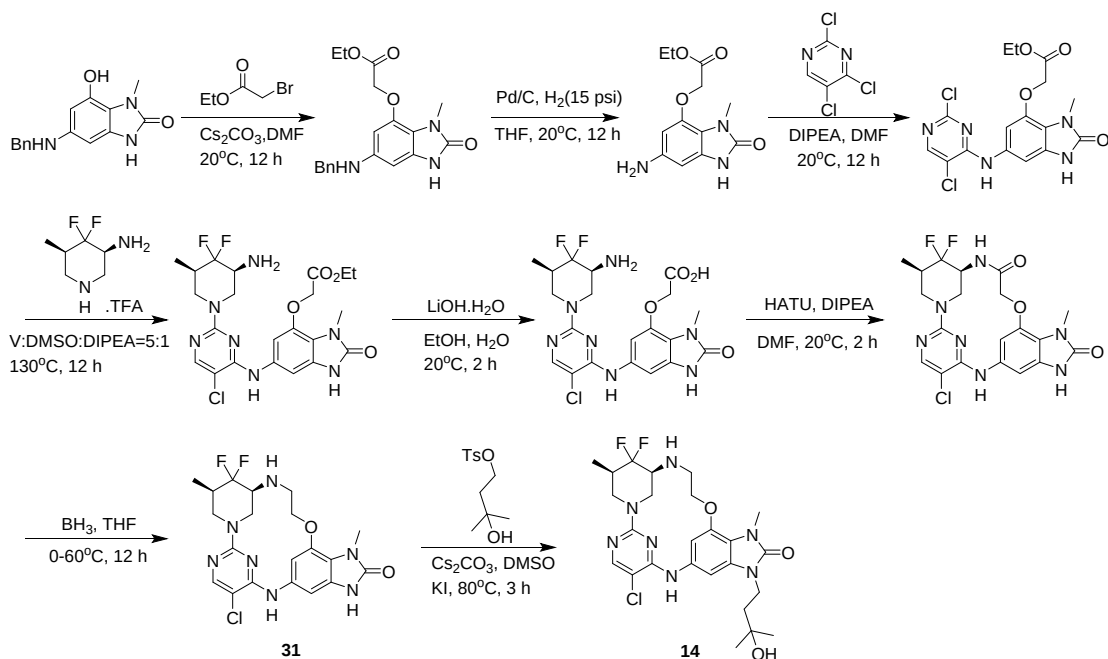
agregaron Cs_2CO_3 (31,54 mg, 96,80 μmol , 1,5 eq) y yodometano (10,08 mg, 70,98 μmol , 4,42 μl , 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción (combinada con escala de 10 mg y escala de 30 mg) se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó

5 mediante p-HPLC (columna: Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 50 %-80 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 41,59 μmol , 99 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,82 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,69 (br d, J = 13,4

10 Hz, 1H), 4,59 (br d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,43 (br t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,09 (dt, J = 7,5, 11,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,73 (br t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 1H), 2,01 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,29 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,3$.

Ejemplo 9: Síntesis de ($1^3\text{S}, 1^5\text{R}$)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

(14)



2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-

il)oxi)acetato de etilo

Un matraz con una mezcla de 6-(bencilamino)-4-hidroxi-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (15 g, 55,71 mmol, 1 eq), 2-bromoacetato de etilo (8,35 g, 50,15 mmol, 5,55 ml, 0,9 eq), y Cs_2CO_3 (36,32 g, 111,43 mmol, 2 eq) en DMSO (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 12 h bajo atmósfera de N_2 . Se agregó agua (100 ml) a la mezcla de reacción y el sólido se filtró. La torta de filtro se secó bajo presión reducida. El sólido se lavó con MeOH (50 ml) y luego se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8 g, 22,51 mmol, 40 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,41 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,23 - 7,22 (m, 1H), 5,97 - 5,94 (m, 2H), 5,88 - 5,87

(m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,21 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,18 - 4,13 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)

acetato de etilo

5 Un matraz con una mezcla de 2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo (8 g, 22,52 mmol, 1 eq) y Pd/C (300 mg, 10 % de pureza) en THF (100 ml) se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h bajo atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar
10 el compuesto del título como un sólido blanco (4,5 g, 16,96 mmol, 75 % de rendimiento). LCMS: [M+H]⁺ = 266,3,

2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo

Un matraz con una mezcla de 2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo (4,5 g, 16,96 mmol, 1 eq), 2,4,5-
15 tricloropirimidina (6,22 g, 33,93 mmol, 2 eq), y DIPEA (4,38 g, 33,93 mmol, 5,91 ml, 2 eq) en DMF (30 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h bajo atmósfera de N₂. Se agregó agua (30 ml) a la mezcla de reacción y el sólido rosado se filtró. La torta
20 de filtro se secó bajo presión reducida y luego se lavó con EtOAc (40 ml). El sólido se filtró y la torta de filtro se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido rosado (4 g, 9,70 mmol, 57 % de

rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,96 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

2-((6-((2-((3S,5R)-3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-
 5 cloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo

Un matraz con una mezcla de 2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo (1,5 g, 3,64 mmol, 1 eq) y (3S,5R)-4,4-difluoro-5-metil-piperidin-3-amina (1,65 g, 6,26 mmol, 1,72 eq, TFA) en DMSO (30 ml) y DIPEA (6 ml) se desgasificó y se
 10 purgó con N_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 12 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El sólido se lavó con agua para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,2 g, 2,28 mmol, 63 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,58 - 4,43
 15 (m, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ácido 2-((6-((2-((3S,5R)-3-Amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-
 20 cloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acético

Un matraz con una mezcla de 2-((6-((2-((3S,5R)-3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo (1,2 g, 2,28 mmol, 1 eq) y LiOH·H₂O (191,49 mg, 4,56 mmol, 2 eq) en EtOH (10 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se ajustó a pH=4 con HCl 1N, se filtró, y se lavó con agua para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (700 mg, 1,41 mmol, 62 % de rendimiento). LCMS: [M+H]⁺ = 498,3,

10 (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,7-diona

Un matraz con una mezcla de ácido 2-((6-((2-((3S,5R)-3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acético (700 mg, 1,41 mmol, 1 eq), HATU (534,59 mg, 1,41 mmol, 1 eq), y DIPEA (363,42 mg, 2,81 mmol, 489,78 µl, 2 eq) en DMF (10 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El precipitado se lavó con agua, luego con MeOH (10 ml), y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (400 mg, 833,56 µmol, 59 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,08 (s,

15

20

1H), 6,57 (s, 1H), 4,95 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,03 - 3,98 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,29 - 3,26 (m, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 480,1$.

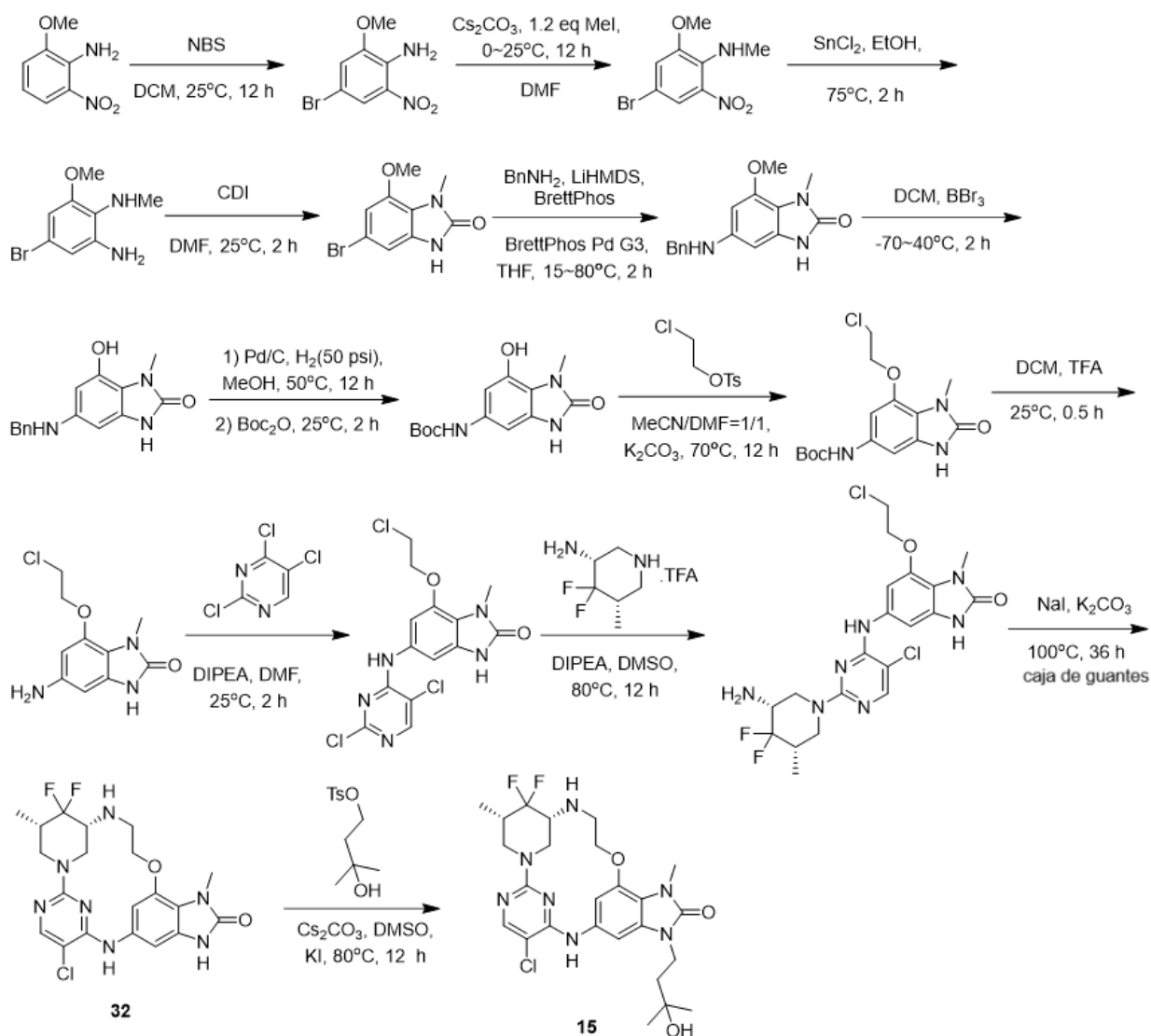
(1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (31)

A una solución de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,7-diona en THF (5 ml) se agregó BH₃•THF (1 M, 3,33 ml, 4 eq) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. Se agregó NH₄Cl ac. sat. (40 ml) lentamente bajo N₂ y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min después de la adición. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La fase orgánica se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título como a light sólido amarillo (200 mg, 429,29 μmol, 52 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,71 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,73 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 466,3$,

(1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (14)

Un matraz con una mezcla de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-
 5 dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-
 pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (100 mg, 214,65 µmol, 1 eq), 4-
 metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-butilo) (83,18 mg, 321,97 µmol,
 1,5 eq), KI (17,82 mg, 107,32 µmol, 0,5 eq), y Cs₂CO₃ (139,87 mg, 429,29 µmol,
 2 eq) en DMSO (5 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla de
 10 reacción se agitó a 80 °C durante 3 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de
 reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo (combinado con
 otros 2 lotes) que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge™
 Prep OBD C18 150*40 mm*10 µm; fase móvil: [H₂O(NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN];
 gradiente: 35 % - 60 % de B durante 8,0 min) para dar 80 mg de producto. El
 15 producto (80 mg) se purificó adicionalmente mediante SFC (columna: DAICEL
 CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm*10 µm); fase móvil: [CO₂-MeOH(0,1 % de
 NH₃H₂O)]; B%: 46 %, modo de elución isocrático) para dar el compuesto del título
 como un sólido blanco (47,7 mg, 86,41 µmol). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 ppm 8,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,71 (d, J = 12,4 Hz,
 20 1H), 4,52 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,84 -
 3,80 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 2,74 (t, J =
 12,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,65

5



4-Bromo-2-metoxi-6-nitroanilina

A una solución de 2-metoxi-6-nitroanilina (100 g, 594,71 mmol, 100 ml, 1 eq) en DCM (2 l) se agregó NBS (137,60 g, 773,12 mmol, 1,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otros 4 lotes con la misma escala) se concentró in vacuo y el residuo se trituró con agua (1 l) a 25 °C durante 30 min y se filtró. La torta de filtro se secó y luego se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 (500 ml) a 25 °C durante 30 min. La solución se filtró y la torta de filtro se secó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (500 g, 95 % de pureza, 68 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, MeCN- d_3) δ = 7,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H).

4-Bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina

Una solución de 4-bromo-2-metoxi-6-nitroanilina (50 g, 202,39 mmol, 1 eq) en DMF (2 l) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se agregó Cs_2CO_3 (131,89 g, 404,78 mmol, 2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se agregó en forma de gotas MeI (34,47 g, 242,87 mmol, 15,12 ml, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 l). El sólido rojo se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (1500 ml x 3). Luego el sólido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido rojo (375 g, 93 % de pureza, 70 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,86 (d, J = 5,2 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,1$,

4-Bromo-6-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina

Una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-N-metil-6-nitroanilina (75 g, 287,28 mmol, 1 eq) y SnCl_2 (259,30 g, 1,15 mol, 4 eq) en EtOH (1,5 l) se agitó a 75 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción (combinada con
 5 otros cuatro lotes de la misma escala) se concentró in vacuo. El residuo se trató con agua (2 l) y el pH se ajustó a 14 con NaOH. El sólido se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (4 l). El filtrado se extrajo con EtOAc (1 l x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (3 l), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó con
 10 cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 2/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (260 g, 1,08 mol, 75 % de rendimiento, 96 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,11 - 3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 - 2,85 (m, 1H), 2,63 (s, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231,0$.

15 5-Bromo-7-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

A una solución de 4-bromo-6-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina (45 g, 194,73 mmol, 1 eq) en DMF (450 ml) se agregó CDI (63,15 g, 389,46 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con agua
 20 (500 ml), seguido por EtOAc (500 ml). El sólido se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (64 g, 221,56 mmol, 57 % de rendimiento, 89 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,95 (br s,

1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,63 (d, J = 1,9 Hz, 3H).

5-(Bencilamino)-7-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

A una mezcla de 5-bromo-7-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (32 g, 124,47 mmol, 1 eq) y fenilmetanamina (16,01 g, 149,37 mmol, 16,28 ml, 1,2 eq) en THF (320 ml) se agregó LiHMDS (1 M, 298,74 ml, 2,4 eq) en forma de gotas a 15 °C. La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con N₂ durante 5 min. Se agregaron BrettPhos (2,67 g, 4,98 mmol, 0,04 eq) y BrettPhos Pd G3 (2,26 g, 2,49 mmol, 0,02 eq) a la mezcla de reacción que se agitó a 80 °C durante 2 h bajo N₂. La mezcla de reacción (combinada con otro lote de la misma escala) se apagó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml), se filtró, se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó con cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 2/1) para dar 65 g de producto con ~90 % de pureza que se trituró con EtOAc (150 ml) a 15 °C durante 30 min para dar el compuesto del título como un sólido marrón (58 g, 192,43 mmol, 77 % de rendimiento, 94 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,37 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

5-(Bencilamino)-7-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

A una solución de 5-(bencilamino)-7-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (58 g, 204,71 mmol, 1 eq) en DCM (1,1 l) se agregó una solución de BBr₃ (153,86 g, 614,14 mmol, 59,18 ml, 3 eq) en DCM (100 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a 40 °C durante 2 h.

5 La mezcla de reacción se apagó con CH₃Cl: MeOH=10:1 (1,1 l) y luego la mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar un residuo. El residuo se trató con HCl 4N (150 ml) y se agitó a 40 °C durante 30 min. La mezcla resultante se trató con Na₂CO₃ ac. sat. a pH=9 y luego se filtró. La torta de filtro se trituroó con EtOAc (150 ml) a 15 °C durante 30 min para dar el compuesto del título como un sólido
10 blanco (44 g, 158,49 mmol, 77 % de rendimiento, 97 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,23 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 5,89 - 5,83 (m, 2H), 5,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 270,2,

(7-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)carbamato
15 de tert-butilo

A una solución de 5-(bencilamino)-7-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (15 g, 55,70 mmol, 1 eq) en MeOH (300 ml) se agregó Pd/C (5 g, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (50 psi) a 50 °C
20 durante 12 h. Luego se agregó Boc₂O (9,74 g, 44,65 mmol, 10,26 ml, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se trituroó con acetato

de etilo (30 ml) a 15 °C durante 10 min para dar el compuesto del título como un sólido rojo (12 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,60 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 6,77 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,52 (s, 9H). LCMS: [M+H]⁺ = 280,1, (7-(2-cloroetoxi)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-

5 il)carbamato de tert-butilo

A una solución de (7-hidroxi-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)carbamato de tert-butilo (10,00 g, 35,80 mmol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de 2-cloroetilo (8,40 g, 35,80 mmol, 1 eq) en ACN (20 ml) y DMF (20 ml) se agregó K₂CO₃ (12,37 g, 89,51 mmol, 2,5 eq). La mezcla de
 10 reacción se agitó a 70 °C durante 12 h bajo N₂. La reacción se apagó con agua (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El producto crudo se trituró con éter de petróleo: acetato de etilo=1:1 (20 ml) a 25 °C durante 5 min, se filtró y la torta de filtro se
 15 secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7,8 g, 19,63 mmol, 55 % de rendimiento, 86 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,73 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,24 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

5-Amino-7-(2-cloroetoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

20 Una solución de (7-(2-cloroetoxi)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)carbamato de tert-butilo (7,8 g, 22,82 mmol, 1 eq) en TFA (16 ml) y DCM (80 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción

se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite marrón (12 g, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 242,2$,

7-(2-Cloroetoxi)-5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

5 Una mezcla de 5-amino-7-(2-cloroetoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (9 g, 19,16 mmol, 1 eq, TFA), 2,4,5-tricloropirimidina (7,03 g, 38,32 mmol, 2 eq), y DIEA (7,43 g, 57,48 mmol, 10,01 ml, 3 eq) en DMF (90 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2 . Se agregó agua (30 ml) y se formó un

10 precipitado sólido. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1 (50 ml) y se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,7 g, 13,93 mmol, 73 % de rendimiento, 95 % de pureza). Se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,98 (br d, J = 14,8 Hz, 2H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,49

15 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 388,1$,

5-((2-((3R,5S)-3-Amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-cloroetoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Un matraz con una mezcla de 7-(2-cloroetoxi)-5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (1 g, 2,57 mmol, 1 eq),

20 (3R,5S)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-amina (1,95 g, 5,15 mmol, 2 eq, TFA), y DIEA (3,33 g, 25,73 mmol, 4,48 ml, 10 eq) en DMSO (10 ml) se desgasificó y se

purgó con N₂ 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de N₂. La reacción se apagó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó con

5 cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1/1 a acetato de etilo: THF = 10:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (540 mg, 967,46 µmol, 38 % de rendimiento, 90 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,88 (br s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,00 (br s, 1H), 4,65 - 4,43 (m, 2H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,55

10 - 3,42 (m, 3H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,63 (dt, J = 7,0. 12,1 Hz, 2H), 2,35 - 1,86 (m, 4H), 0,98 (br d, J = 6,5 Hz, 3H).

(1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (32)

15 A una solución de 5-((2-((3R,5S)-3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-cloroetoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (180 mg, 358,32 µmol, 1 eq) en DMF anhidro (30 ml) se agregó K₂CO₃ (99,04 mg, 716,64 µmol, 2 eq) y NaI (537,10 mg, 3,58 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 36 h en una caja de

20 guantes. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se agregó agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (35 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo

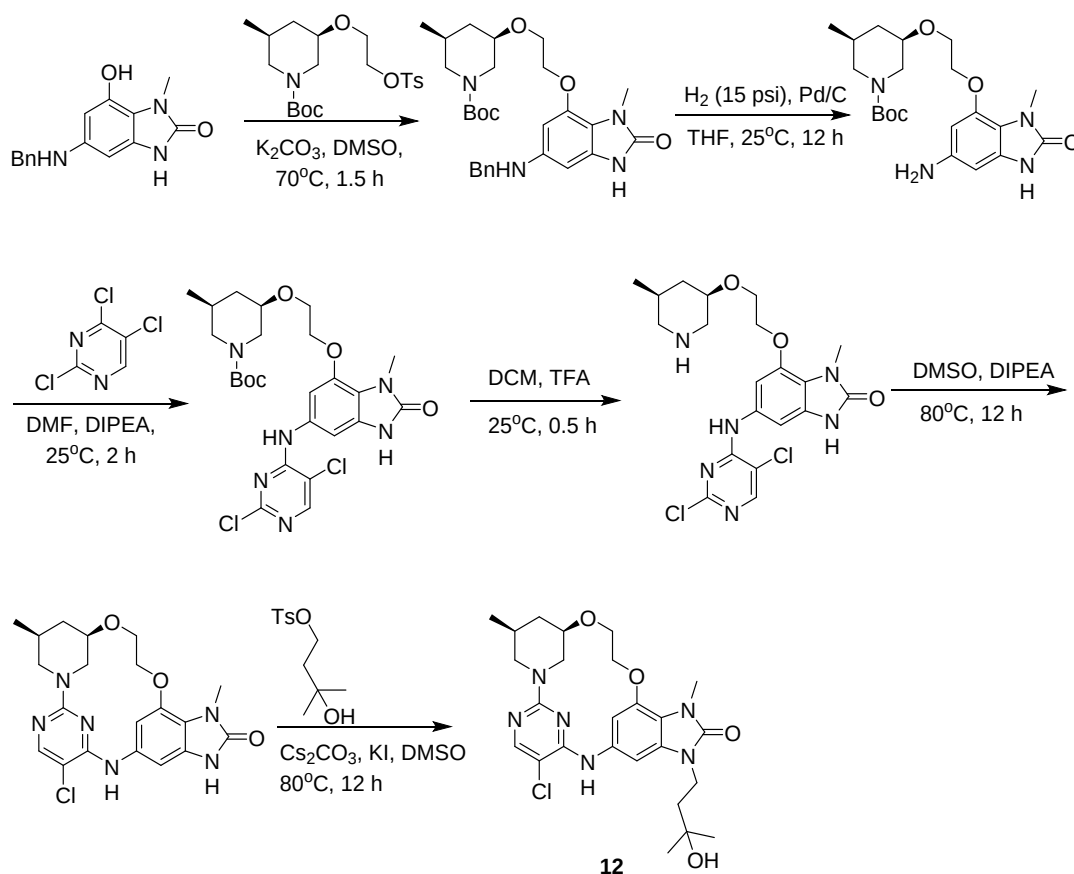
que se purificó con cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo: THF = 1/0 a 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 158,84 µmol, 15 % de rendimiento, 74 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 1,89 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: [M+1]⁺ = 466,2,

(1³R,1⁵S)-25-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (15)

A una solución de (1³R,1⁵S)-25-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (70 mg, 150,25 µmol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (77,63 mg, 300,50 µmol, 2 eq) en DMSO (1 ml) se agregó KI (12,47 mg, 75,13 µmol, 0,5 eq) y Cs₂CO₃ (97,91 mg, 300,50 µmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó con prep-HPLC (columna: Waters Xbridge™ BEH C18 100*30 mm*10 µm; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-ACN];B%: 35 %-55 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 33,73 µmol, 22 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,77 - 4,65 (m, 1H), 4,56 -

4,38 (m, 3H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,82 (br dd, $J = 5,9, 10,3$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,28 (br s, 1H), 3,04 - 2,86 (m, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 1H), 1,69 (br dd, $J = 4,7, 9,2$ Hz, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 552,4$,

5 **Ejemplo 11: Síntesis de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-41H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (12)**



(3R,5S)-3-(2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

10 benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de 5-(bencilamino)-7-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (1 g, 3,71 mmol, 1 eq) y (3S,5R)-3-metil-5-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,54 g, 3,71 mmol, 1 eq) en DMSO (15 ml) se agregó K_2CO_3 (1,03 g, 7,43 mmol, 2 eq). La mezcla de
 5 reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (80 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=3/1
 10 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1 g, 1,43 mmol, 37 % de rendimiento, 73 % de pureza). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10,40 - 10,33 (m, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 5H), 6,01 (s, 1H), 5,97 - 5,90 (m, 1H), 5,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,34 (br s, 5H), 2,05 (br d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,37 (s, 11H), 0,94 - 0,87 (m, 2H),
 15 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(3R,5S)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi) etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de
 20 tert-butilo (1 g, 1,96 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se agregó Pd/C (400 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (15 psi) a 60 °C durante 2

h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite negro (0,9 g, crudo). LCMS: $[M-100+H]^+ = 321,3$,

(3R,5S)-3-(2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (900,00 mg, 2,14 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml) se agregaron 2,4,5-tricloropirimidina (785,16 mg, 4,28 mmol, 2 eq) y DIPEA (691,55 mg, 5,35 mmol, 932,01 μ l, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con agua (25 ml) y el precipitado se filtró. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,7 g, 1,15 mmol, 54 % de rendimiento, 93 % de pureza). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,90 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,96 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 - 4,02 (m, 3H), 3,90 - 3,72 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,47 - 2,16 (m, 2H), 2,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,99 - 0,88 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-7-(2-(((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)etoxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

A una solución de (3R,5S)-3-(2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-

carboxilato de tert-butilo (700,00 mg, 1,23 mmol, 1 eq) en DCM (12 ml) se agregó TFA (3,23 g, 28,36 mmol, 2,10 ml, 22,99 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,8 g, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+$

5 = 467,1

(1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

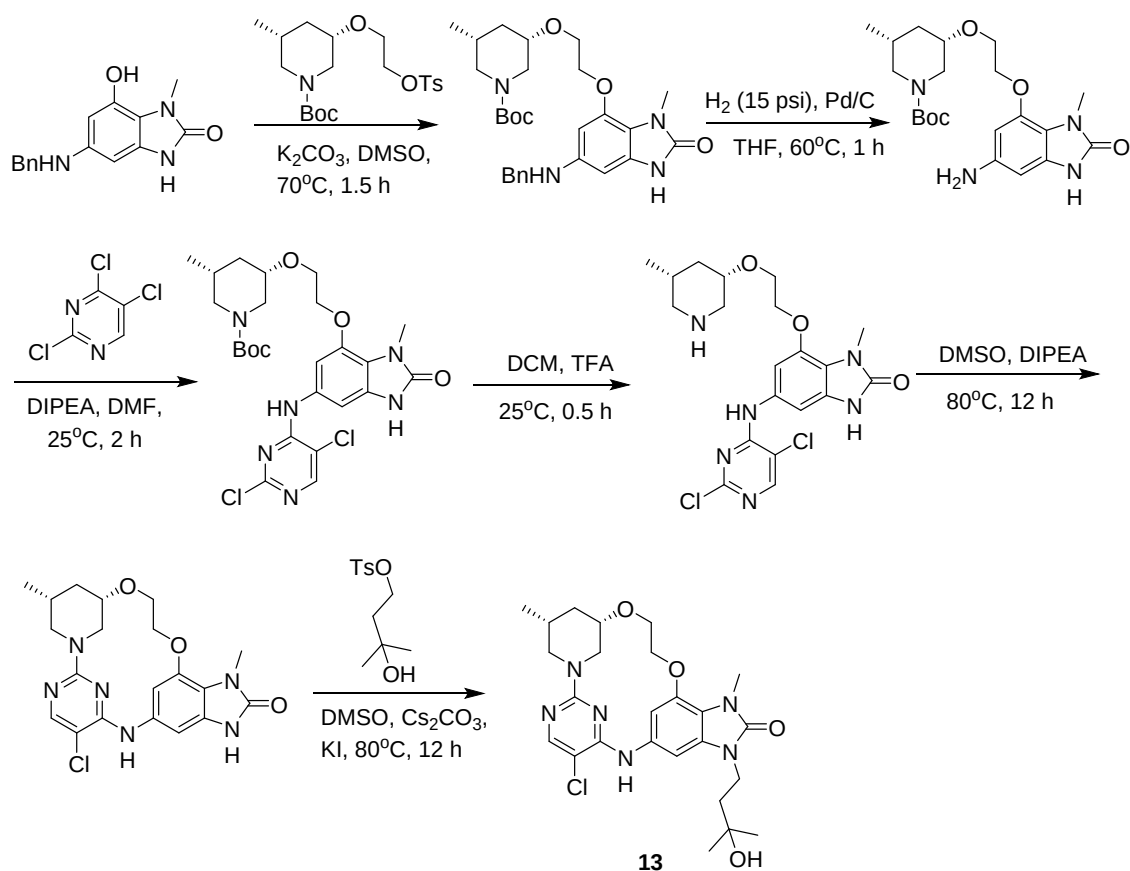
A una solución de 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-7-(2-(((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)etoxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona
10 (800 mg, 1,38 mmol, 1 eq, TFA) en DMSO (75 ml) se agregó DIPEA (1,78 g, 13,76 mmol, 2,40 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se apagó con agua (100 ml), se filtró, y el sólido se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (190 mg,
15 176,38 μmol, 13 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+$ = 431,2,

(1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (12)

A una mezcla de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-
20 piperidinaciclooctafan-4²-ona (190 mg, 440,95 μmol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (227,82 mg, 881,90 μmol, 2 eq)

en DMSO (3 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (287,34 mg, 881,90 μmol , 2 eq) y KI (36,60 mg, 220,48 μmol , 0,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 80*40 mm*3 μm ; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25 %-55 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 95,74 μmol , 22 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,69 - 4,58 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 5H), 3,45 (s, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,15 - 1,07 (m, 1H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517,4$,

Ejemplo 12: Síntesis de ($^{13}\text{S},^{15}\text{R}$)-2⁵-cloro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (13)



(3S,5R)-3-(2-((6-(benzilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 5-(benzilamino)-7-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (940 mg, 3,49 mmol, 1 eq) y (3R,5S)-3-metil-5-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,44 g, 3,49 mmol, 1 eq) en DMSO (10 ml) se agregó K_2CO_3 (964,86 mg, 6,98 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La reacción se apagó con agua (30 ml), y luego se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna

(SiO₂. éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (900 mg, 1,73 mmol, 49 % de rendimiento). LCMS: [M+H]⁺ = 511,3,

(3S,5R)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-(2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (900 mg, 1,76 mmol, 1 eq) en THF (8 ml) se agregó Pd/C (400 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido negro (900 mg, crudo). LCMS: [M-100+H]⁺ = 321,2,

(3S,5R)-3-(2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (900 mg, 2,14 mmol, 1 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (785,16 mg, 4,28 mmol, 2 eq) en DMF (9 ml) se agregó DIEA (553,23 mg, 4,28 mmol, 745,59 µl, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se apagó con agua (10 ml) y se filtró. La torta de filtro se secó bajo presión reducida para dar

un residuo que se trituró con (éter de petróleo/acetato de etilo=3/1. 5 ml) a 25 °C durante 10 min para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (800 mg, 1,38 mmol, 65 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,90 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,97 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 4,14 (br t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,45 - 2,16 (m, 3H), 2,06 (br d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 1,37 (s, 11H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

5-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-7-(2-(((3S,5R)-5-metilpiperidin-3-il)oxi)etoxi)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

A una solución de (3S,5R)-3-[2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-1H-benzimidazol-4-il]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 1,41 mmol, 1 eq) en DCM (8 ml) se agregó TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (800 mg, 1,38 mmol, 98 % de rendimiento, TFA). LCMS: [M+H]⁺ = 467,3,

(1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

A una solución de (3S,5R)-3-[2-[[6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-2-oxo-1H-benzimidazol-4-il]oxi]etoxi]-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 1,38 mmol, 1 eq, TFA) en DMSO (36 ml) se agregó DIEA (1,78 g, 13,76 mmol, 2,40 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂. éter de

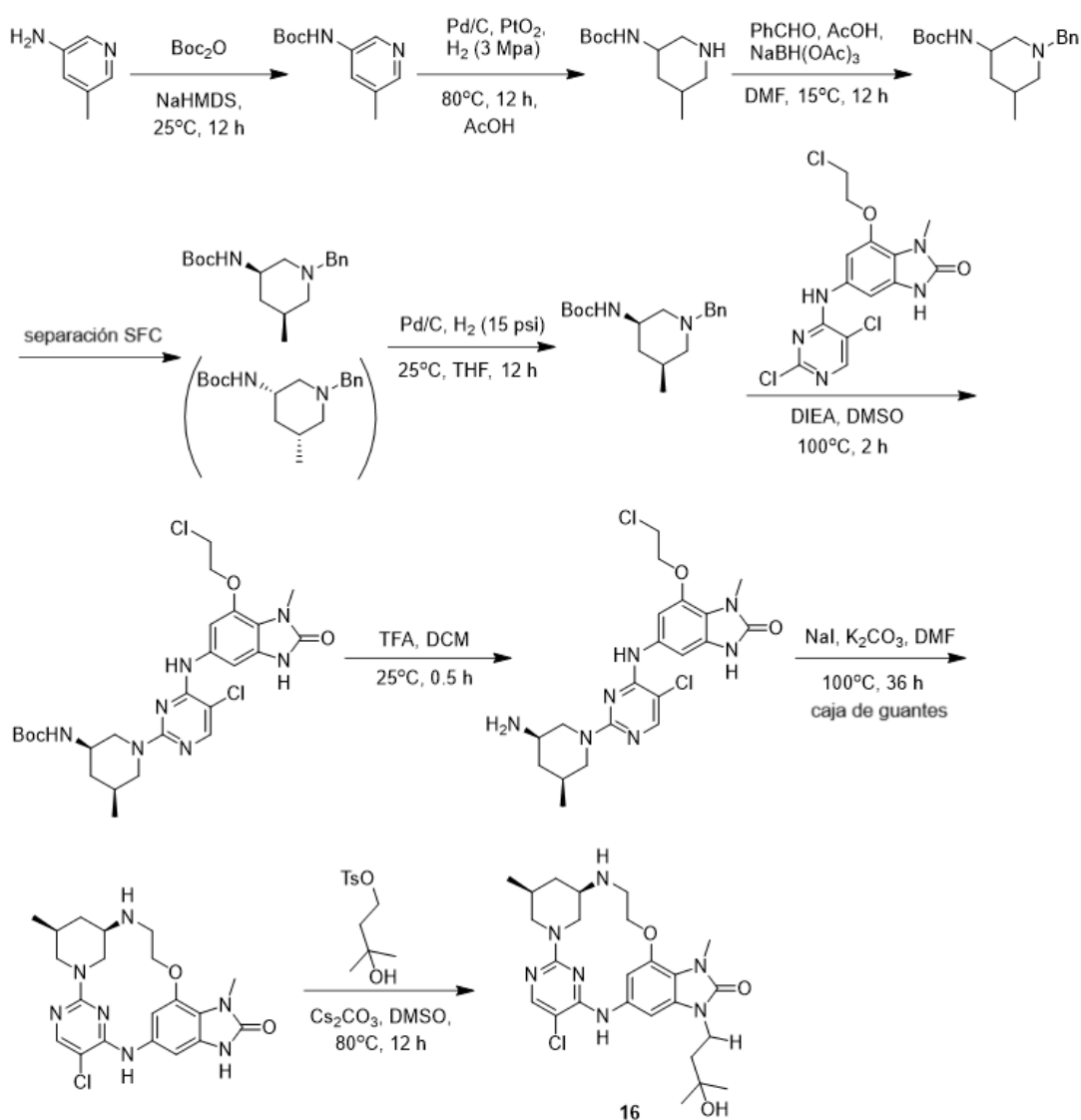
petróleo/THF=5/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (120 mg, 161,53 μ mol, 12 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,69 - 4,55 (m, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,12 (br d, J = 11,2 Hz, 1H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(1 ^3S ,1 ^5R)-2 5 -cloro-4 1 -(3-hidroxi-3-metilbutil)-1 5 ,4 3 -dimetil-4 2 ,4 3 -dihidro-4 ^1H -5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4 2 -ona (13)

10 A una solución de (13S,15R)-25-cloro-15,43-dimetil-42,43-dihidro-41H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-42-ona (90 mg, 208,87 μ mol, 1 eq) en DMSO (1 ml) se agregaron KI (17,34 mg, 104,44 μ mol, 0,5 eq), Cs_2CO_3 (136,11 mg, 417,74 μ mol, 2 eq) y 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo
15 (107,92 mg, 417,74 μ mol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, luego se enfrió a 25 °C y se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge™ BEH C18 100 *30 mm*10 μ m; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40 %-70 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 38,30 μ mol, 18 % de rendimiento, 96 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz,
20 DMSO- d_6) δ = 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,79 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,58 (m, 2H), 4,39 (br dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,82 (br dd, J = 5,3, 9,8 Hz, 3H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 2H),

2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,70 (br dd, $J = 6,3, 10,4$ Hz, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 1,12 (br d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 517,4$,

Ejemplo 13: Síntesis de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (16)



(5-metilpiridin-3-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de 5-metilpiridin-3-amina (12,5 g, 115,59 mmol, 1 eq) en THF (100 ml) a 25 °C se agregó NaHMDS (1 M, 254,30 ml, 2,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Luego se agregó Boc₂O (26,99 g, 123,68 mmol, 28,41 ml, 1,07 eq) en THF (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote de la misma escala) se apagó con agua (50 ml), y se trató con HCl 0,2 M (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (27 g, 128,35 mmol, 56 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,49 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H).

(5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de (5-metilpiridin-3-il)carbamato de tert-butilo (17 g, 81,63 mmol, 1 eq) en AcOH (340 ml) se agregaron Pd/C (14 g, 10 % de pureza) y PtO₂ (1,85 g, 8,16 mmol, 0,1 eq) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (3 Mpa) a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se lavó con MeOH (500 ml x 3). El filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo

que se ajustó a pH 8 utilizando NaHCO_3 ac. sat.. La mezcla se trató con agua (400 ml), y luego se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (400 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (gel de sílice, Acetato de etilo/MeOH =6/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7,5 g, 35,00 mmol, 43 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 6,64 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 1H), 3,05 - 2,83 (m, 2H), 2,78 - 2,52 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,77 (br d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,69 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,36 (m, 9H), 0,76 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

(1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

Una mezcla de (5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (10 g, 46,66 mmol, 1 eq), benzaldehído (5,94 g, 56,00 mmol, 5,66 ml, 1,2 eq) y AcOH (1,40 g, 23,33 mmol, 1,33 ml, 0,5 eq) en DMF (250 ml) se agitó a 15 °C durante 2 h. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (19,78 g, 93,33 mmol, 2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 10 h. La reacción se apagó con agua (1 l), luego se extrajo con EtOAc (600 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (1 l), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Agela DuraShell C18 250*70 mm*10 μm ; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 50 %-75 %, 20 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5 g, 16,26 mmol, 35 % de rendimiento, 99 % de pureza).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,34 - 7,22 (m, 5H), 6,73 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 3H), 2,81 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,67 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,73 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,65 - 1,49 (m, 2H), 1,39 (br s, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,26 (br s, 1H), 0,79 (br d, J = 6,7 Hz, 3H).

- 5 ((3R,5S)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo y ((3S,5R)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo
- (1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (5 g, 16,42 mmol, 1 eq) se separó por SFC (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 mm*50 mm, 10 μm); fase móvil: [Hexano-IPA]; B%: 5 %-5 %, 3,5 min) para dar ((3R,5S)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo como sólido blanco (1,8 g, 10 5,79 mmol, 98 % de rendimiento, 98 % de pureza) y ((3S,5R)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo como un sólido blanco (1,8 g, 5,62 mmol, 95 % de rendimiento, 95 % de pureza). ((3R,5S)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 15 7,33 - 7,22 (m, 5H), 6,74 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 3H), 2,80 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,67 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,73 (br d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,44 - 1,38 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,25 (br s, 1H), 0,78 (br d, J = 6,7 Hz, 3H). ((3S,5R)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,34 - 7,22 (m, 5H), 6,74 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,44 (br 20 d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,67 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,72 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,43 - 1,38 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,25 (br s, 1H), 0,80 - 0,76 (m, 3H).

((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de ((3S,5R)-1-bencil-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (1,30 g, 4,27 mmol, 1 eq) en THF (13 ml) se agregó Pd/C (700 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,8 g, crudo). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 3,41 (ddd, J = 4,5, 7,1, 11,3 Hz, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,87 (br dd, J = 3,5, 12,4 Hz, 1H), 2,14 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

((3R,5S)-1-(5-cloro-4-((7-(2-cloroetoxi)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

A una mezcla de 7-(2-cloroetoxi)-5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (1,5 g, 3,86 mmol, 1 eq) y ((3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (992,57 mg, 4,63 mmol, 1,2 eq) en DMSO (15 ml) se agregó DIPEA (997,67 mg, 7,72 mmol, 1,34 ml, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se apagó con agua (20 ml) y el sólido se filtró. La torta de filtro se secó bajo vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un

sólido amarillo (1,1 g, 1,84 mmol, 48 % de rendimiento, 95 % de pureza). LCMS:

$[M+H]^+ = 510,2$,

5-((2-((3R,5S)-3-Amino-5-metilpiperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-cloroetoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

5 Una solución de ((3R,5S)-1-(5-cloro-4-((7-(2-cloroetoxi)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (600 mg, 1,06 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) y TFA (2 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite marrón (600 mg, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 464,4$,

(1³R,1⁵S)-2⁵-Cloro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

Una mezcla de 5-((2-((3R,5S)-3-amino-5-metilpiperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-cloroetoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (200 mg, 428,85 μmol, 1 eq), K₂CO₃ (296,35 mg, 2,14 mmol, 5 eq), y NaI (642,82 mg, 4,29 mmol, 10 eq) en DMF (30 ml) en una caja de guantes se agitó a 100 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se agregó agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (35 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂. éter de petróleo/THF=4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (320 mg). RMN ¹H (400 MHz,

DMSO- d_6) δ = 10,81 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,80 (br d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,49 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,36 (br t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,40 (br s, 3H), 3,01 (br t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,94 - 2,75 (m, 2H), 2,39 (br t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,82 (br d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,57 (br d, J = 3,1 Hz, 1H), 0,85 (br d, J = 6,4 Hz, 3H).

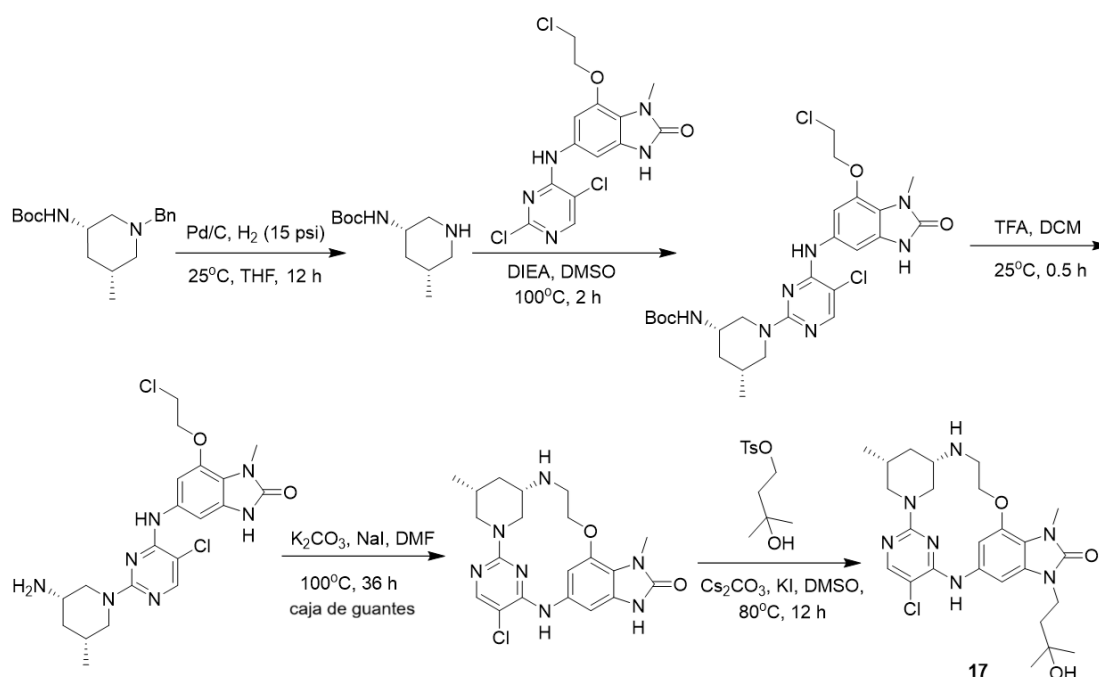
LCMS: $[M+1]^+ = 430,2$,

($1^3R,1^5S$)-2⁵-Cloro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (16)

Una mezcla de ($1^3R,1^5S$)-2⁵-cloro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (290 mg, 674,57 μ mol, 1 eq), 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (348,53 mg, 1,35 mmol, 2 eq), KI (55,99 mg, 337,29 μ mol, 0,5 eq), y Cs_2CO_3 (439,58 mg, 1,35 mmol, 2 eq) en DMSO (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge™ BEH C18 100*30 mm*10 μ m; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35 %-55 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 44,12 μ mol, 7 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,79 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,79 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,02 (dt, J = 8,1.

11,1 Hz, 1H), 3,82 (br dd, J = 5,2. 9,7 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 2H), 2,40 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,15 (br t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,82 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,69 (br dd, J = 5,1. 9,4 Hz, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 1,13 (dd, J = 2,8, 18,5 Hz, 1H), 1,02 - 0,92 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 516,4$,

Ejemplo 14: Síntesis de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (17)



10 ((3S,5R)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de N-[(3S,5R)-1-bencil-5-metil-3-piperidil]carbamato de tert-butilo (1,30 g, 4,27 mmol, 1 eq) en THF (13 ml) se agregó Pd/C (700 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con

H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,8 g, crudo). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 3,41 (tt, J = 4,3, 11,3 Hz, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,87 (br dd, J = 3,5, 12,5 Hz, 1H), 2,14 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,61 (dtd, J = 3,8, 7,3, 14,7 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (s, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

((3S,5R)-1-(5-cloro-4-((7-(2-cloroetoxi)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)pirimidin-2-il)-5-metilpiperidin-3-il)carbamato de tert-butilo

10 A una mezcla de 4-(2-cloroetoxi)-6-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (1,5 g, 3,86 mmol, 1 eq) y N-[(3S,5R)-5-metil-3-piperidil]carbamato de tert-butilo (992,57 mg, 4,63 mmol, 1,2 eq) en DMSO (20 ml) se agregó DIPEA (997,64 mg, 7,72 mmol, 1,34 ml, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se apagó con agua (20 ml) y el sólido se filtró y se secó. El producto se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,95 g, 1,29 mmol, 33 % de rendimiento). LCMS: [M-56+H]⁺ = 510,2. [M+1]⁺ = 566,2,

20 5-((2-((3S,5R)-3-Amino-5-metilpiperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-cloroetoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

A una solución de N-[(3S,5R)-1-[5-cloro-4-[[7-(2-cloroetoxi)-1-metil-2-oxo-3H-bencimidazol-5-il]amino]pirimidin-2-il]-5-metil-3-piperidil]carbamato de tert-

butilo (600 mg, 1,06 mmol, 1 eq) en DCM (6 ml) se agregó TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite marrón (600 mg, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 466,2$,

5 $(1^3S,1^5R)$ -2⁵-Cloro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

A una solución de 6-[[2-[(3S,5R)-3-amino-5-metil-1-piperidil]-5-cloropirimidin-4-il]amino]-4-(2-cloroetoxi)-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (200 mg, 344,60 μ mol, 1 eq, TFA) en DMF (30 ml) se agregaron K₂CO₃ (238,13 mg, 1,72 mmol, 5 eq) y NaI (516,53 mg, 3,45 mmol, 10 eq) en una caja de guantes. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 36 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se agregó agua (50 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (35 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=0/1 a THF/acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (250 mg, 430,33 μ mol, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 2H), 4,80 (br d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,01 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 3H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,40 (br t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,15 (br s, 1H), 1,82 (br d, J = 12,2 Hz, 1H),

1,63 - 1,52 (m, 1H), 1,02 - 0,94 (m, 1H), 0,86 (br d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 430,2.

(1³S,1⁵R)-2⁵-Cloro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-

5 piperidinaciclooctafan-4²-ona (17)

Una mezcla de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-

piperidinaciclooctafan-4²-ona (200 mg, 465,22 μmol, 1 eq), 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-butilo) (240,36 mg, 930,44 μmol,

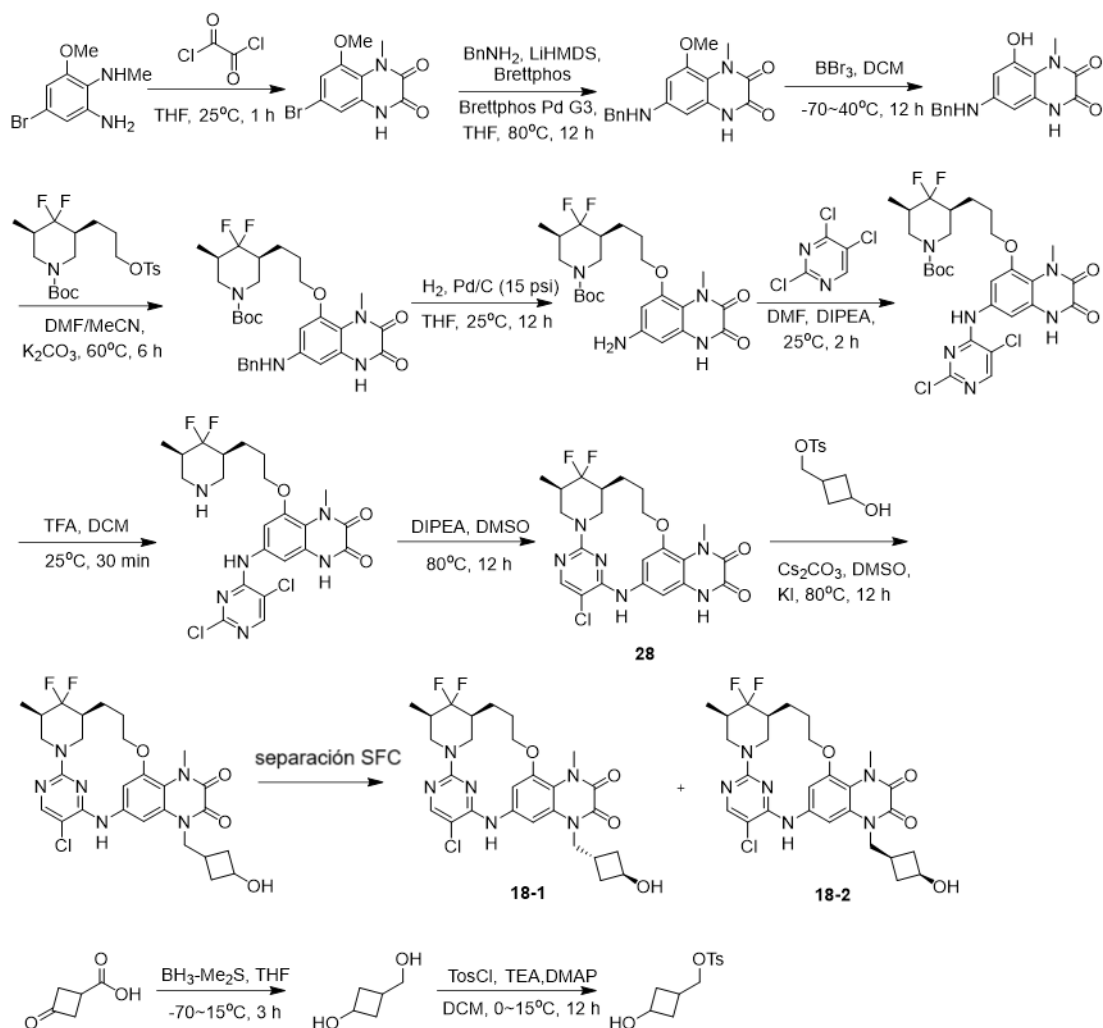
10 2 eq), KI (38,61 mg, 232,61 μmol, 0,5 eq), y Cs₂CO₃(303,16 mg, 930,44 μmol, 2 eq) en DMSO (2 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante prep-HPLC(columna: Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-

15 ACN];B%: 30 %-60 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 67,15 μmol, 14 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,73 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,80 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,49 (br dd, J = 4,0. 12,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,02 (dt, J = 8,0. 11,2 Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,45 (s,

20 3H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,76 (m, 2H), 2,40 (br t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,15 (br t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 1H),

1,18 (s, 6H), 1,16 - 1,09 (m, 1H), 0,97 (q, J = 11,8 Hz, 1H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 516,1$,

Ejemplo 15: Síntesis de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (18-1) y (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1S,3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (18-2)



min para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 g, 97 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,95 (s, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

6-(Bencilamino)-8-metoxi-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona

5 A una solución de 6-bromo-8-metoxi-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona (18 g, 63,14 mmol, 1 eq) y BnNH_2 (8,12 g, 75,76 mmol, 8,26 ml, 1,2 eq) en THF (180 ml) se agregó LiHMDS (1 M, 151,53 ml, 2,4 eq) en forma de gotas a 25 °C y se purgó con N_2 durante 5 min. Luego se agregó BrettPhos (1,69 g, 3,16 mmol, 0,04 eq) y BrettPhos Pd G_3 (1,43 g, 1,58 mmol, 0,02 eq) a 25 °C y la
10 mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción (combinada con dos otros lotes de la misma escala) se apagó con NH_4Cl ac. sat. (200 ml) lentamente a 0 °C. La solución se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice,
15 eluyente de 20~100 % de gradiente de THF/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (20 g, 94 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,62 (br s, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 6,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,63 - 3,57 (m, 3H).

20 6-(Bencilamino)-8-hidroxi-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona

6-(bencilamino)-8-metoxi-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona (20 g, 64,24 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM (400 ml) y se enfrió a -70 °C. BBr_3

(80,47 g, 321,20 mmol, 30,95 ml, 5 eq) en DCM (50 ml) se agregó en forma de gotas a la mezcla de reacción bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se apagó con una solución de CHCl₃/MeOH (10:1, 600 ml) a 0 °C, luego se concentró in vacuo. El residuo se agitó en solución de HCl 4N agua a 40 °C durante 30 min y luego se filtró. La torta de filtro se trituró con (EtOAc, 100 ml) a 25 °C durante 30 min para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (11 g, 34,04 mmol, 53 % de rendimiento, 92 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,59 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 5H), 6,15 - 5,88 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

(3S,5R)-3-(3-((7-(bencilamino)-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro quinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 6-(bencilamino)-8-hidroxi-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona (1 g, 3,03 mmol, 90 % de pureza, 1 eq) en ACN (10 ml) y DMF (10 ml) se agregaron K₂CO₃ (836,77 mg, 6,05 mmol, 2 eq) y (3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-(3-(tosiloxi)propil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,35 g, 3,03 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. Se agregó agua (50 ml) y la solución (combinada con otro lote a escala de 1,5 g) se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 33~100 % de gradiente de

acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,73 - 11,60 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,39 - 7,16 (m, 4H), 6,64 (s, 2H), 6,42 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 3H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,69 - 3,56 (m, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 4H).

(3S,5R)-3-[3-[(7-amino-4-metil-2,3-dioxo-1H-quinoxalin-5-il)oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-(3-((7-(bencilamino)-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 698,52 μmol , 1 eq) en THF (4 ml) se agregó Pd/C (150 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote de la misma escala) se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido rojo (800 mg, crudo). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,67 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,20 - 3,88 (m, 4H), 3,65 - 3,61 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (s, 4H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(3S,5R)-3-(3-((7-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-(3-((7-amino-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 1,66 mmol, 1 eq) en DMF (8 ml) se agregaron DIPEA (428,55 mg, 3,32 mmol, 577,56 μ l, 2 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (608,22 mg, 3,32 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 20~100 % de gradiente de THF/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido gris (750 mg, 83 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,17 - 11,94 (m, 1H), 9,73 - 9,44 (m, 1H), 8,44 - 8,34 (m, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 4,18 - 4,00 (m, 3H), 3,98 - 3,85 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 3H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 4H), 1,43 - 1,36 (m, 9H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

6-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-8-(3-((3S,5R)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona

Una solución de (3S,5R)-3-(3-((7-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-

metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (700 mg, 1,11 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) y TFA (2,5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La solución se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (700 mg, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 529,3$,

5 $(1^3S,1^5R)$ -2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (28)

A una solución de 6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-8-(3-((3S,5R)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona
 10 (700 mg, 1,09 mmol, 1 eq, TFA) en DMSO (28 ml) se agregó DIPEA (1,41 g, 10,88 mmol, 1,90 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. Se agregó agua (50 ml) y la solución (combinada con otra escala de 50 mg) se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se
 15 concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice, eluyente de 50~100 % de gradiente de THF/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como sólido amarillo (250 mg, 77 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,15 - 11,80 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,75 - 4,54
 20 (m, 2H), 4,47 (br t, J = 11,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,74 (br t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,55 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 0,97 (br d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 493,2$,

3-(Hidroximetil)ciclobutan-1-ol

A una mezcla de ácido 3-oxociclobutano-1-carboxílico (10 g, 87,64 mmol, 1 eq) en THF (500 ml) se agregó $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M, 26,29 ml, 3 eq) en una porción a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a $15\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. La reacción (combinada con otros dos lotes de la misma escala) se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de hielo. MeOH (100 ml) se agregó en forma de gotas para apagar la reacción. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (26 g, 217,17 mmol, 83 % de rendimiento, 85 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,51 - 5,15 (m, 1H), 4,45 - 3,96 (m, 1H), 3,84 - 3,38 (m, 2H), 2,55 - 1,81 (m, 4H), 1,76 - 1,49 (m, 1H).

4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxiciclobutil)metilo

A una solución de 3-(hidroximetil)ciclobutan-1-ol (26 g, 254,57 mmol, 1 eq) en DCM (300 ml) se agregaron TEA (51,52 g, 509,15 mmol, 70,87 ml, 2 eq) y DMAP (3,11 g, 25,46 mmol, 0,1 eq) a $15\text{ }^\circ\text{C}$. Luego se agregó lentamente TosCl (48,53 g, 254,57 mmol, 1 eq) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo N_2 y la mezcla de reacción se agitó a $15\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (400 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (300 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (800 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 3/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (33 g, 122,80 mmol, 48 % de rendimiento, 95 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,83 - 7,72 (m,

2H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 5,18 - 4,54 (m, 1H), 4,14 - 3,83 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,78 (m, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 1H).

(1³S,1⁵R)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-((3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-

5 1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona

A una solución de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (150 mg, 304,32 μmol, 1 eq) en DMSO (2 ml) se agregaron 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxiciclobutil)metilo (156,00 mg, 608,64 μmol, 2 eq), Cs₂CO₃ (198,31 mg, 608,64 μmol, 2 eq) y KI (25,26 mg, 152,16 μmol, 0,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción (combinada con otro lote a escala de 100 mg) se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Phenomenex C18 80*40 mm*3 μm; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-ACN];B%: 35 %-65 %, 8 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 97 % de pureza). LCMS: [M+H]⁺ = 577,3,

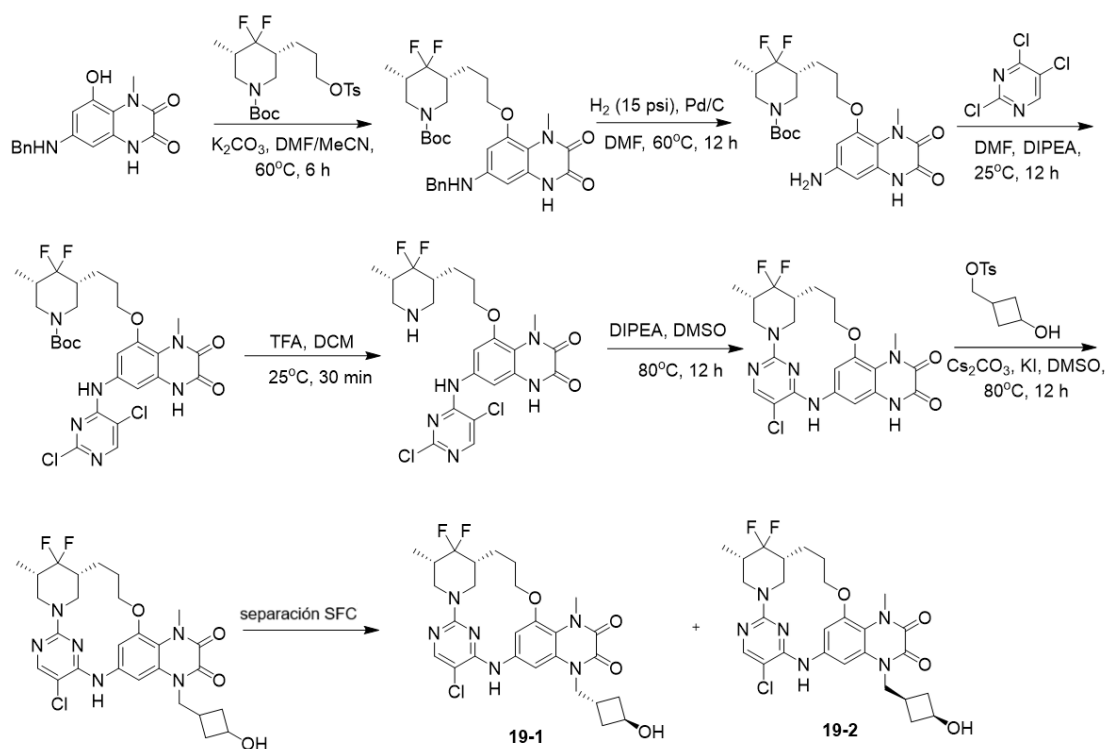
(1³S,1⁵R)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (18-1) y (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1s,3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (18-2)

(1³S,1⁵R)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-((3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-
 dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-
 1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (combinada con otra escala de 20 mg)
 se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm*30 mm,
 10 µm); fase móvil: [ACN/EtOH (0,1 % de NH₃H₂O)]; B%: 70 %-70 %, 13 min)
 para dar 18-1 como un sólido blanco (7 mg, 98 % de pureza) y 18-2 como un
 sólido blanco (20 mg, 97,8 % de pureza).

18-1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (d,
 J = 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,70 (br d, J =
 10 14,0 Hz, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,30 -
 4,14 (m, 2H), 4,09 (br dd, J = 8,4, 14,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,80 - 2,72 (m, 1H),
 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 3H),
 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,64 (br t, J = 13,2 Hz, 1H), 1,39 - 1,31 (m, 3H), 0,98 (d, J =
 6,6 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 577,4.

15 18-2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,00 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (d,
 J = 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,55 (m,
 2H), 4,53 - 4,37 (m, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 2H), 4,03 (br dd, J = 6,6, 13,9 Hz, 1H),
 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,76 (br t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H),
 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 2H),
 20 1,83 - 1,58 (m, 4H), 1,37 (dt, J = 5,4, 12,5 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
 LCMS: [M+H]⁺ = 577,4,

Ejemplo 16: Síntesis de (1^{3R},1^{5S})-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1^R,3^R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (19-1) y (1^{3R},1^{5S})-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1^S,3^S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (19-2)



(3^R,5^S)-3-(3-((7-(bencilamino)-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-10 quinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 6-(bencilamino)-8-hidroxi-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona (2,5 g, 8,41 mmol, 1 eq) y (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-[3-(p-tolilsulfonilo)propil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,76 g, 8,41 mmol, 1 eq) en ACN (25 ml) y DMF (25 ml) se agregó K₂CO₃ (2,91 g, 21,02 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La reacción se apagó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (40 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo/MeOH=3/1/0 a 0/3/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, 2,28 mmol, 27 % de rendimiento, 87 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,71 - 11,52 (m, 1H), 7,42 - 7,18 (m, 5H), 6,42 (br t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,22 (br d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,03 - 1,74 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 0,94 (br d, J = 6,6 Hz, 3H).

(3R,5S)-3-(3-((7-amino-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(3-((7-(bencilamino)-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,3 g, 2,27 mmol, 1 eq) en DMF (15 ml) se agregó Pd/C (600 mg, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó 3 veces con H₂. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (15 psi) a 60 °C

durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote a escala de 200 mg) se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite negro (1,5 g). LCMS: $[M-56+H]^+ = 427,2$,

(3R,5S)-3-(3-((7-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-4-metil-2,3-dioxo-
5 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(3-((7-amino-4-metil-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-il)oxi)propil)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,5 g, 3,11 mmol, 1 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (1,14 g, 6,22 mmol, 2 eq) en DMF (16 ml) se agregó DIPEA (803,55 mg, 6,22 mmol, 1,08 ml, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se apagó con agua (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó
15 mediante cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo/MeOH=4/1/0 a 0/0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,1 g, 1,26 mmol, 40 % de rendimiento, 72 % de pureza). LCMS: $[M-56+H]^+ = 573,1$,

6-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-8-(3-((3R,5S)-4,4-difluoro-5-
20 metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona

Una solución de (3R,5S)-3-[3-[[7-[(2,5-dicloropirimidin-4-il)amino]-4-metil-2,3-dioxo-1H-quinoxalin-5-il]oxi]propil]-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-

carboxilato de tert-butilo (1 g, 1,59 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) y TFA (2,5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1 g, crudo, TFA). LCMS: $[M+H]^+ = 529,2$,

5 $(1^3R,1^5S)$ -25-Cloro-14,14-difluoro-15,44-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona

A una solución de 6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-8-(3-((3R,5S)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)propoxi)-1-metil-1,4-dihidroquinoxalina-2,3-diona
 10 (1 g, 1,55 mmol, 1 eq, TFA) en DMSO (40 ml) se agregó DIEA (2,01 g, 15,54 mmol, 2,71 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción (combinada con otro lote a escala de 100 mg) se apagó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (60 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se
 15 concentró in vacuo para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂. Acetato de etilo/MeOH=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (380 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,25 - 11,79 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,59 (br d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,46 (br t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,20
 20 - 4,08 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(1³R,1⁵S)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-((3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-
 dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-
 1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona

A una solución de (1³R,1⁵S)-25-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4⁴-dimetil-
 5 4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-
 piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (260 mg, 527,48 µmol, 1 eq) y 4-
 metilbencenosulfonato de (3-hidroxiciclobutil)metilo (270,41 mg, 1,05 mmol,
 2 eq) en DMSO (2,6 ml) se agregaron Cs₂CO₃ (343,73 mg, 1,05 mmol, 2 eq) y
 KI (43,78 mg, 263,74 µmol, 0,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C
 10 durante 12 h. La reacción se apagó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc
 (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (20 ml), se
 secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo
 que se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters Xbridge™ BEH C18
 100*30 mm*10 µm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 45 %-65 %, 8 min)
 15 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 102,94 µmol,
 20 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,05 -
 8,95 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,05 - 4,97 (m,
 1H), 4,70 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,46 (br t, J = 11,4 Hz, 1H),
 4,27 - 4,15 (m, 2H), 4,03 (br dd, J = 6,6, 13,9 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,63
 20 (s, 3H), 2,76 (br t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,30
 - 2,11 (m, 3H), 1,90 (br dd, J = 5,6, 7,4 Hz, 2H), 1,82 - 1,59 (m, 4H), 1,44 - 1,31
 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

(1³R,1⁵S)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1r,3R)-3-hidroxiciclobutil)metil)-
 1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-
 pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (19-1) y (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-
 1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-
 5 tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-
 piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (19-2)

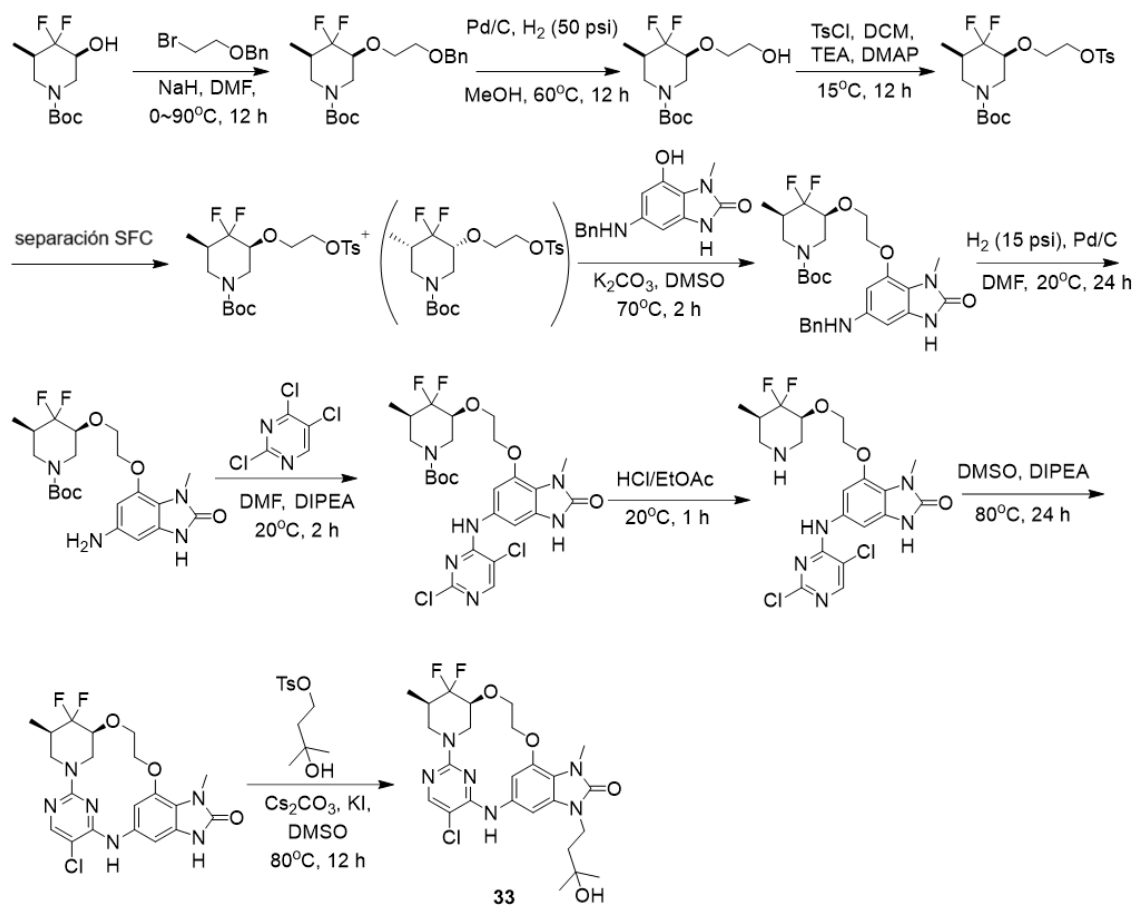
(1³R,1⁵S)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-((3-hidroxiciclobutil)metil)-1⁵,4⁴-
 dimetil-4¹,4²,4³,4⁴-tetrahidro-5-oxa-3-aza-4(7,5)-quinoxalina-2(2,4)-pirimidina-
 1(1,3)-piperidinaciclooctafano-4²,4³-diona (90 mg) se separó por SFC (columna:
 10 DAICEL CHIRALCEL OD(250 mm*30 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % de
 NH₃H₂O IPA];B%: 50 %-50 %, 17 min) para dar 19-1 como un sólido blanco
 (7 mg, 12 % de rendimiento, 99 % de pureza) y 19-2 como un sólido blanco
 (15 mg, 25 % de rendimiento, 99 % de pureza).

19-1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (s,
 15 1H), 7,05 (s, 1H), 5,04 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,70 (br d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,60
 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,46 (br t, J = 12,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,30 -
 4,14 (m, 2H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,63 - 2,55
 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 3H), 1,89 (br d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,81
 - 1,57 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 1H), 0,98 (br d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ =
 20 577,4.

19-2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,00 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (br
 s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 5,01 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,70 (br d, J = 12,3 Hz, 1H),

4,60 (br d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,45 (br t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 4,03 (br dd, $J = 6,4, 13,6$ Hz, 1H), 3,83 (br dd, $J = 7,3, 14,3$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,76 (br t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,83 - 1,59 (m, 4H), 1,44 - 1,31 (m, 1H), 0,98 (br d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 577,4$,

Ejemplo 17: Síntesis de ($1^3S,1^5R$)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (33):



(3S,5R)-3-(2-(benciloxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4,4-difluoro-3-hidroxi-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (13,00 g, 51,74 mmol, 1 eq) en DMF (100 ml) se agregó NaH (4,14 g, 103,47 mmol, 60 % de pureza, 2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se agregó 2-bromoetoximetilbenceno (13,35 g, 62,08 mmol, 9,82 ml, 1,2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción se apagó lentamente con NH₄Cl sat. (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (200 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Columna Flash de Sílice ISCO®; SepaFlash®, eluyente de 5~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (5,7 g, 11,53 mmol, 22 % de rendimiento, 78 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,38 - 7,28 (m, 5H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,35 - 4,12 (m, 1H), 4,03 - 3,80 (m, 3H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 2,93 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,07 - 1,88 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(3S,5R)-4,4-difluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-(2-benciloxietoxi)-4,4-difluoro-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,70 g, 14,79 mmol, 1 eq) en MeOH (60 ml) se agregó

Pd/C (2 g, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ (50 psi) a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,3 g, crudo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,20 - 3,63 (m, 6H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,23 - 2,63 (m, 2H), 2,55 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,88 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4,4-difluoro-3-(2-hidroxietoxi)-5-metil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,3 g, 14,56 mmol, 1 eq) en DCM (40 ml) se agregó DMAP (177,88 mg, 1,46 mmol, 0,1 eq) y TEA (2,95 g, 29,12 mmol, 4,05 ml, 2 eq). Luego se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (4,16 g, 21,84 mmol, 1,5 eq) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml), luego se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (80 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=8/1 a 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (5 g, 11,01 mmol, 76 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,19 - 4,05 (m, 3H), 4,00 - 3,78 (m, 3H), 3,50 - 3,36 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,02 - 1,84 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidina-1-carboxilato y
 tert-butilo (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidina-1-
 carboxilato de tert-butilo

La mezcla cis de (3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-(2-
 5 (tosiloxi)etoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo se separó por SFC (columna:
 DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*50 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-EtOH(0,1 %
 de NH₃H₂O)];B%:15 %, modo de elución isocrático) para dar (3R,5S)-4,4-
 difluoro-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
 como un sólido blanco (2,2 g, 4,85 mmol, 44 % de rendimiento, 99 % de pureza);
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H),
 4,19 - 4,06 (m, 3H), 3,99 - 3,79 (m, 3H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,68
 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,03 - 1,84 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H);
 LCMS: [M-Boc+H]⁺ = 350,2; y (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-[2-(p-
 tolilsulfoniloxi)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido blanco
 15 (2,2 g, 4,85 mmol, 44 % de rendimiento, 99 % de pureza); RMN ¹H (400 MHz,
 CDCl₃) δ = 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 3H),
 3,92 - 3,72 (m, 3H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 2,77 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,69 - 2,52 (m,
 1H), 2,38 (s, 3H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H);
 LCMS: [M-Boc+H]⁺ = 350,2,
 20 (3S,5R)-3-(2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de
 tert-butilo

Una mezcla de 6-(bencilamino)-4-hidroxi-3-metil-1H-benzimidazol-2-ona (800 mg, 2,97 mmol, 1 eq), (3R,5S)-4,4-difluoro-3-metil-5-[2-(p-tolilsulfonilo)etoxi]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,34 g, 2,97 mmol, 1 eq), y K_2CO_3 (821,13 mg, 5,94 mmol, 2 eq) en DMSO (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (800 mg, 1,46 mmol, 49 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,36 (s, 1H), 7,40 - 7,15 (m, 5H), 6,03 (s, 1H), 5,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 - 3,85 (m, 5H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,93 - 2,64 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(3S,5R)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3S,5R)-3-(2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 1,46 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml) se agregó Pd/C (400,00 mg, 375,87 μ mol, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo H_2 (15 psi) a 20 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (600 mg, crudo). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,36 (s,

1H), 5,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,13 - 3,90 (m, 5H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,97 - 2,61 (m, 2H), 2,15 - 1,96 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(3S,5R)-3-(2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de (3S,5R)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 1,31 mmol, 1 eq), 2,4,5-tricloropirimidina (337,53 mg, 1,84 mmol, 1,4 eq), y DIPEA (339,75 mg, 2,63 mmol, 457,89 μ l, 2 eq) en DMF (8 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (600 mg, 994,29 μ mol, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,89 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 4,07- 3,95 (m, 3H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-(((3S,5R)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)oxi)etoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Una solución de (3S,5R)-3-(2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-

metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 1,33 mmol, 1 eq) en HCl/EtOAc (10 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y se agregó resina básica a pH>7. La solución se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (600 mg, crudo).
 LCMS: [M+H]⁺ = 503,2.

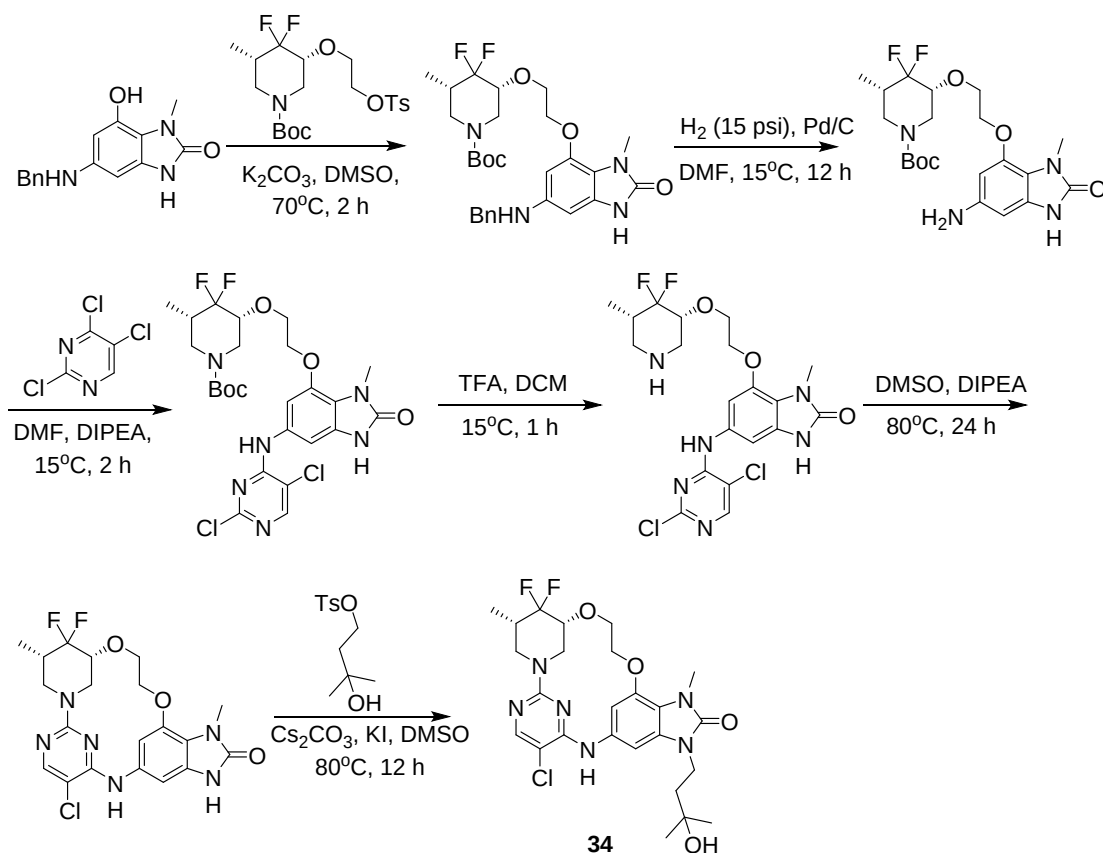
(1³S,1⁵R)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

Una mezcla de 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-(((3S,5R)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)oxi)etoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (400 mg, 794,71 µmol, 1 eq) y DIPEA (1,03 g, 7,95 mmol, 1,38 ml, 10 eq) en DMSO (40 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (120 mg, 257,03 µmol, 32 % de rendimiento, 70 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,83 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 4,55 - 4,30(m, 2H), 4,24 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,00 - 2,75 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(1³S,1⁵R)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (33):

Una mezcla de (1³S,1⁵R)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-
 5 dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-
 piperidinaciclooctafan-4²-ona (120 mg, 257,03 µmol, 1 eq), 4-
 metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-butilo) (99,60 mg, 385,55 µmol,
 1,5 eq), KI (21,33 mg, 128,52 µmol, 0,5 eq) y Cs₂CO₃ (167,49 mg, 514,07 µmol,
 2 eq) en DMSO (3 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ tres veces. La mezcla
 10 de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de
 reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante p-HPLC
 (columna: Waters™ Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 µm; fase móvil:
 [H₂O(NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; gradiente: 35 % - 65 % de B durante 8,0 min) para
 dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 98,9 % de pureza).
 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,76
 (s, 1H), 4,76 - 4,64 (m, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 3H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,93-3,76
 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,18
 (s, 6H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 553,1,

**Ejemplo 18: Síntesis de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-
 20 3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-
 benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona
 (34):**



(3R,5S)-3-(2-((6-(benzilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

- 5 A una solución de 5-(benzilamino)-7-hidroxi-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (800 mg, 2,97 mmol, 1 eq) y (3S,5R)-4,4-difluoro-3-metil-5-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,27 g, 2,82 mmol, 0,95 eq) en DMSO (10 ml) se agregó K_2CO_3 (821,13 mg, 5,94 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a $70^\circ C$ durante 2 h bajo N_2 . La mezcla de
- 10 reacción se vertió en agua (20 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con PE/EtOAc (15 ml, 2:1). El sólido se secó in vacuo para dar el compuesto del título

como un sólido blanco (600 mg, 933,03 μ mol, 31 % de rendimiento, 85 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,36 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 - 3,89 (m, 5H), 3,83 - 3,64 (m, 2H),
 5 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,61 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,37 (br s, 9H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

(3R,5S)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(2-((6-(bencilamino)-3-metil-2-oxo-2,3-
 10 dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 1,10 mmol, 1 eq) en DMF (12 ml) se agregó Pd/C (0,1 g, 10 % de pureza) bajo Ar. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se
 15 concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido marrón (500 mg, 985,80 μ mol, 90 % de rendimiento, 90 % de pureza). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,4$,

(3R,5S)-3-(2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-
 20 carboxilato de tert-butilo

A una solución de (3R,5S)-3-(2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de

tert-butilo (500 mg, 1,10 mmol, 1 eq) en DMF (5 ml) se agregó DIEA (283,13 mg, 2,19 mmol, 381,57 μ l, 2 eq) y 2,4,5-tricloropirimidina (401,82 mg, 2,19 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. Luego se agregó agua (10 ml) y la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó mediante EtOAc (10 ml). El sólido se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido gris (550 mg, 902,32 μ mol, 82 % de rendimiento, 99 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,90 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 3,93 (m, 3H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 9H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5-((2,5-Dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-(((3R,5S)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)oxi)etoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Una mezcla de (3R,5S)-3-(2-((6-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)etoxi)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (550 mg, 911,43 μ mol, 1 eq) en DCM (11 ml) y TFA (2,75 ml) se agitó a 15 °C durante 30 minutos bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). Luego se agregó resina básica hasta pH=8. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (400 mg, 667,56 μ mol, 73 % de rendimiento, 84 % de pureza). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503,2$,

(1³R,1⁵S)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

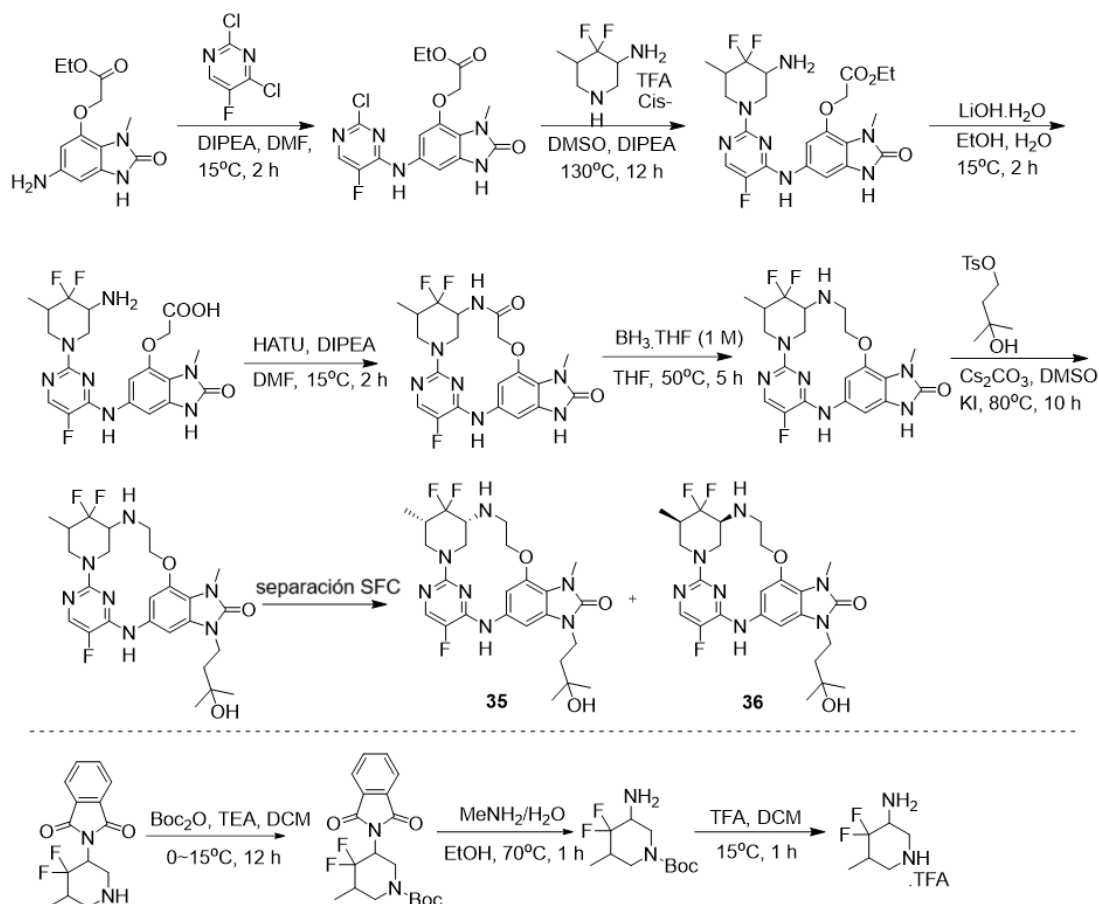
A una solución de 5-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-(2-(((3R,5S)-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)oxi)etoxi)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (400 mg, 794,71 µmol, 1 eq) en DMSO (16 ml) se agregó DIPEA (2,05 g, 15,89 mmol, 2,77 ml, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Se agregó agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc=4/1. 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (120 mg, 241,61 µmol, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,81 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,68 (td, J = 6,4, 12,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 2H), 4,14 (td, J = 6,7, 12,9 Hz, 2H), 3,88 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,98 - 2,81 (m, 2H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

(1³R,1⁵S)-2⁵-Cloro-1⁴,1⁴-difluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (34)

A una solución de (1³R,1⁵S)-2⁵-cloro-1⁴,1⁴-difluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5,8-dioxa-3-aza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-

piperidinaciclooctafan-4²-ona (90 mg, 192,77 μ mol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-butilo) (74,70 mg, 289,16 μ mol, 1,5 eq) en DMSO (4 ml) se agregó Cs₂CO₃ (125,62 mg, 385,55 μ mol, 2 eq) y KI (16,00 mg, 96,39 μ mol, 0,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 30 mg) se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters™ Xbridge BEH C18 100*30 mm 5 μ m; fase móvil: [H₂O(NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; gradiente: 33 %-59 % de B durante 8,0 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 99 % de pureza). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 3H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 3,95 - 3,78 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,89 (br s, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,70 (br dd, J = 6,1. 10,0 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,97 (br d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 552,21,

Ejemplo 19: Síntesis de (1³R,1⁵S)-1⁴,1⁴,2⁵-trifluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (35) y (1³S,1⁵R)-1⁴,1⁴,2⁵-trifluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (36)



3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2-(4,4-difluoro-5-metilpiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona (10 g, 35,68 mmol, 1 eq) en DCM (20 ml) se agregó Boc₂O (7,79 g, 35,68 mmol, 8,20 ml, 1 eq) y TEA (7,22 g, 71,36 mmol, 9,93 ml, 2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. Se agregó agua (100 ml) y la solución se extrajo con DCM (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel

de sílice (Columna Flash de Sílice, Eluyente de 0~50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (9 g, 23,19 mmol, 88 % de rendimiento, 98 % de pureza). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 4,57 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,00 (m, 3H), 2,97 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,08 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (9,00 g, 23,66 mmol, 1 eq) en EtOH (90 ml) se agregó MeNH_2 (90 ml, 40 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (5,6 g, 22,37 mmol, 95 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,40 - 3,82 (m, 2H), 3,00 - 2,83 (m, 1H), 2,59 (br d, J = 9,3 Hz, 2H), 2,09 - 1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,41 - 1,27 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

4,4-Difluoro-5-metilpiperidin-3-amina

A una solución de 3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,6 g, 22,37 mmol, 1 eq) en DCM (30 ml) se agregó TFA (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 g, 21,15 mmol, 95 % de rendimiento, 2TFA). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,38 (br s, 4H), 4,14 - 3,93 (m, 1H), 3,66 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,46 (br d, J = 12,9

Hz, 1H), 3,13 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

2-((6-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo

5 A una solución de 2-((6-amino-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo (9 g, 33,93 mmol, 1 eq) y 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (11,33 g, 67,86 mmol, 2 eq) en DMF (72 ml) se agregó DIPEA (8,77 g, 67,86 mmol, 11,82 ml, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h bajo N₂. Se agregó agua (100 ml) y la mezcla se filtró y la torta de
10 filtro se lavó con EtOAc (100 ml) y se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10 g, 23,25 mmol, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,94 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 2-((6-((2-(3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo

Una solución de 2-((6-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)acetato de etilo (4 g, 10,11 mmol, 1 eq) y 4,4-difluoro-5-metil-piperidin-3-amina (6,12 g, 16,17 mmol, 1,6 eq, TFA) en
20 DMSO (80 ml) y DIPEA (16 ml) se agitó a 130 °C durante 12 h bajo N₂. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala de 1 g) se vertió en agua (200 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (100 ml) y se secó in vacuo.

El residuo se trituró PE/EtOAc (20 ml, 3:1) a 15 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,3 g, 66 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,91 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H),
 5 4,83 (s, 2H), 4,62 - 4,46 (m, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 3H),
 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,52 (m, 2H),
 1,24 - 1,17 (m, 3H), 0,99 (br d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ácido 2-((6-((2-(3-Amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-
 fluoropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-
 10 il)oxi)acético

A una solución de 2-((6-((2-(3-amino-4,4-difluoro-5-metilpiperidin-1-il)-5-
 fluoropirimidin-4-il)amino)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-
 il)oxi)acetato de etilo (3,3 g, 6,48 mmol, 1 eq) en EtOH (30 ml) y H₂O (6 ml) se
 agregó LiOH•H₂O (543,61 mg, 12,95 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se
 15 agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con
 escala de 1 g) se concentró in vacuo y se agregó agua (20 ml). La solución se
 acidificó con 1 N HCl hasta pH=4. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó in
 vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,8 g, 68 % de
 rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,78 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,96
 20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,63 (br d,
 J = 10,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,24 (br d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,76 -

3,62 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,30 - 2,12 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

¹⁴,¹⁴,²⁵-Trifluoro-¹⁵,⁴³-dimetil-⁴²,⁴³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafano-⁴²,⁷-diona

5 A una solución de ácido 2-[[6-[[2-(3-amino-4,4-difluoro-5-metil-1-piperidil)-5-fluoro-pirimidin-4-il]amino]-3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-4-il]oxi]acético (2 g, 4,15 mmol, 1 eq) en DMF (28 ml) se agregó HATU (1,58 g, 4,15 mmol, 1 eq) y DIPEA (1,07 g, 8,31 mmol, 1,45 ml, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h bajo N₂. La mezcla de reacción (combinada con otro lote con escala
10 de 0,8 g) se vertió en agua (100 ml), se filtró, y se lavó con agua (50 ml). La torta de filtro se secó in vacuo y el residuo se trituroó con MeOH (10 ml) a 15 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2 g, 74 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,51 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (br d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,92 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,63 (br d, J = 14,7 Hz, 2H), 4,45 (br d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,09 (br d, J = 6,8 Hz, 3H).

¹⁴,¹⁴,²⁵-Trifluoro-¹⁵,⁴³-dimetil-⁴²,⁴³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-⁴²-ona

A una solución de ¹⁴,¹⁴,²⁵-trifluoro-¹⁵,⁴³-dimetil-⁴²,⁴³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-

piperidinaciclooctafano-4²,7-diona (1,4 g, 3,02 mmol, 1 eq) en THF (27 ml) se agregó BH₃•THF (1 M, 12,08 ml, 4 eq) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl sat. (50 ml) lentamente bajo N₂. Después de agitación a 15 °C durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró in vacuo y el residuo (combinada con otro lote con escala de 600 mg) se trituró con EtOAc (5 ml) y se filtró. El filtrado se secó in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (870 mg, 44 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,77 (br d, J = 3,5 Hz, 1H), 9,30 (br s, 1H), 8,03 (br t, J = 3,8 Hz, 1H), 7,69 (br s, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 4,76 - 4,23 (m, 3H), 4,08 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,41 (br d, J = 3,9 Hz, 3H), 3,25 (br dd, J = 4,9, 8,5 Hz, 1H), 2,98 (br d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,74 (br t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,32 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 1H), 0,96 (br d, J = 6,0 Hz, 3H).

15 1⁴,1⁴,2⁵-Trifluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona

A una solución de 1⁴,1⁴,2⁵-trifluoro-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (290 mg, 645,26 μmol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxi-3-metil-butilo) (250,04 mg, 967,90 μmol, 1,5 eq) en DMSO (5 ml) se agregó Cs₂CO₃ (420,48 mg, 1,29 mmol, 2 eq) y KI

20

(53,56 mg, 322,63 μ mol, 0,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 10 h bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (columna: Waters™ Xbridge BEH C18 250*50 mm*10 μ m; fase móvil: [H₂O(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; gradiente: 30 %-60 % de B durante 5 |10 min) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (350 mg, 640,45 μ mol, 33 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,40 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 2H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,81 (br dd, J = 6,1. 10,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,74 10 (br t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 1H), 1,68 (br dd, J = 5,1. 9,7 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

(1³R,1⁵S)-1⁴,1⁴,2⁵-Trifluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (35) y (1³S,1⁵R)-1⁴,1⁴,2⁵-trifluoro-4¹-(3-hidroxi-3- 15 metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (36)

1⁴,1⁴,2⁵-trifluoro-4¹-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1⁵,4³-dimetil-4²,4³-dihidro-4¹H-5-oxa-3,8-diaza-4(6,4)-benzo[d]imidazola-2(2,4)-pirimidina-1(1,3)-piperidinaciclooctafan-4²-ona (350 mg, 653,52 μ mol, 1 eq) se separó por SFC 20 (columna: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [CO₂-MeOH(0,1 % de NH₃H₂O)];B%:40 %, modo de elución isocrático) para dar compuesto 35 como un sólido blanco (120 mg, 224,06 μ mol, 34 % de

rendimiento) y compuesto 36 como un sólido blanco (125 mg, 233,40 μ mol, 36 % de rendimiento). Compuesto 35: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,39 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,69 (br d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,81 (br dd, J = 6,6, 9,7 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,74 (br t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,86 (m, 1H), 1,68 (br dd, J = 5,2, 9,7 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536,2$. Compuesto 36: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,40 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,69 (br d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 1H), 3,81 (br dd, J = 6,4, 9,9 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,04 - 2,89 (m, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,68 (br dd, J = 4,9, 9,6 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536,2$,

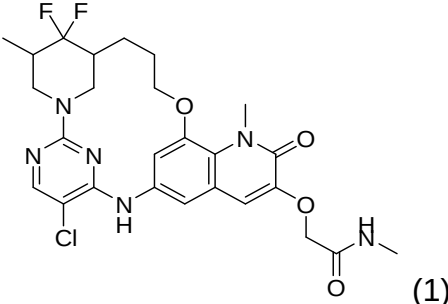
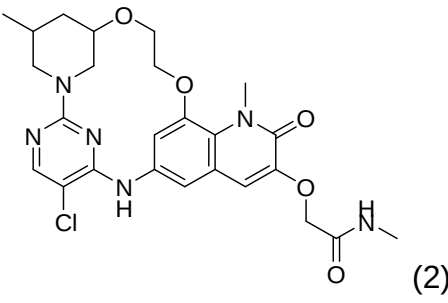
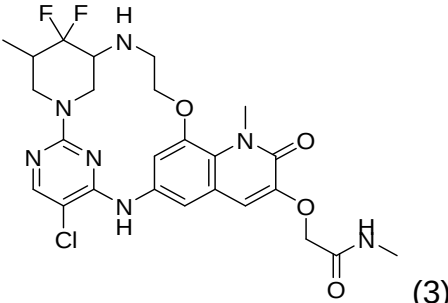
15 **Ejemplo 20: Actividad de degradación**

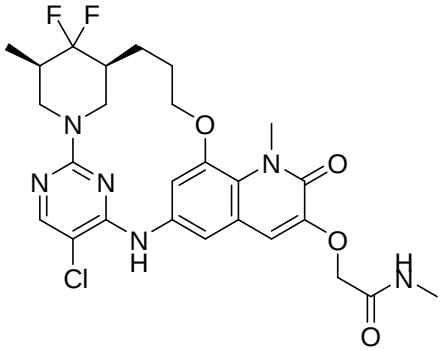
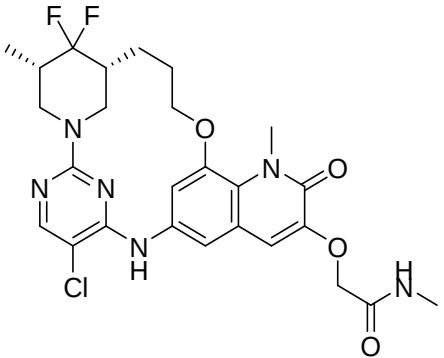
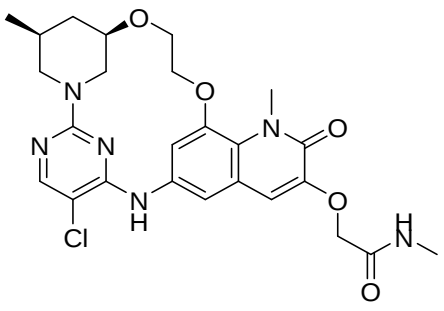
Protocolo HiBiT

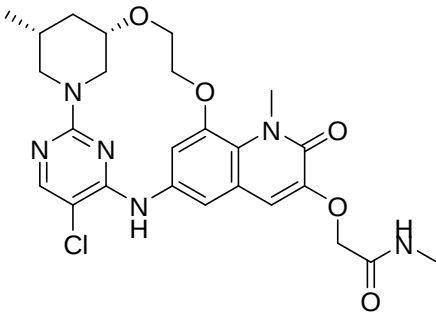
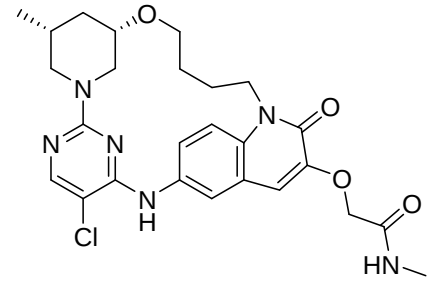
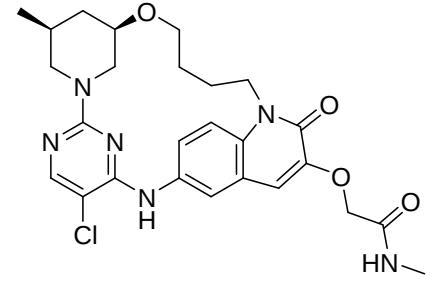
Los valores de DC_{50} (concentración para alcanzar el 50 % de degradación) se determinaron a partir de un ensayo de degradación celular (HiBiT, Promega™) en células Su-DHL-4 (Tabla 1). El BCL6 endógeno se
20 etiquetó con el aminoácido 11 SmBiT a través de la edición del gen CRISPR/Cas9 y la selección de clones de células individuales. Después de 24 horas de tratamiento compuesto, las células se lisaron y se incubaron con

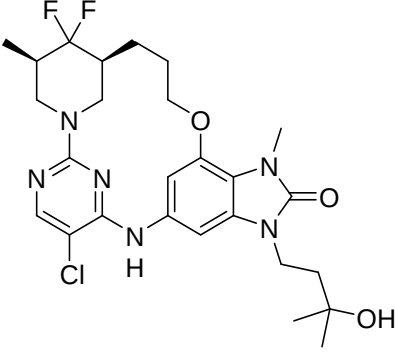
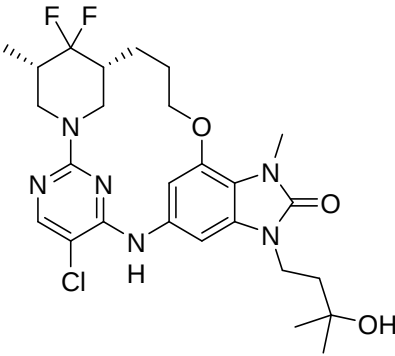
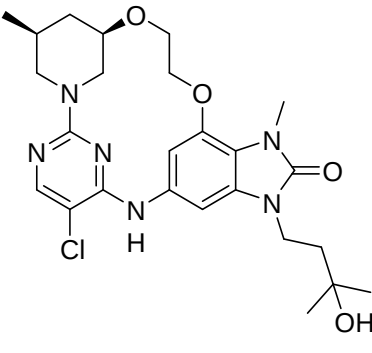
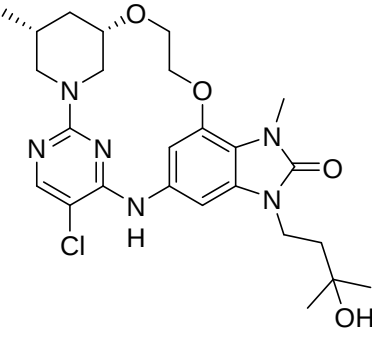
proteína LgBiT para reconstituir la nanoluciferasa intacta. Luego se agregó el sustrato y se midieron las unidades relativas de luciferasa. Los niveles de degradación de cada tratamiento se tomaron como porcentaje en comparación con el control, 100 % de DMSO (Prism).

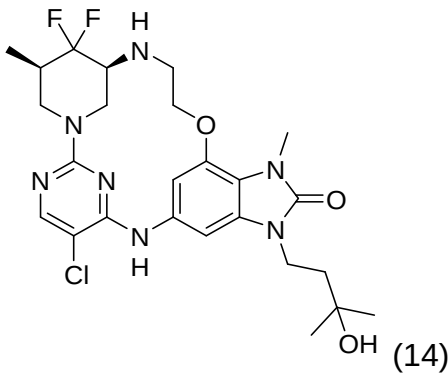
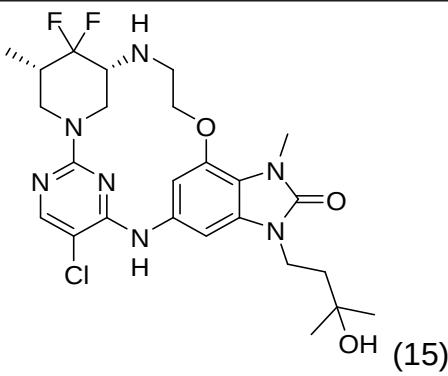
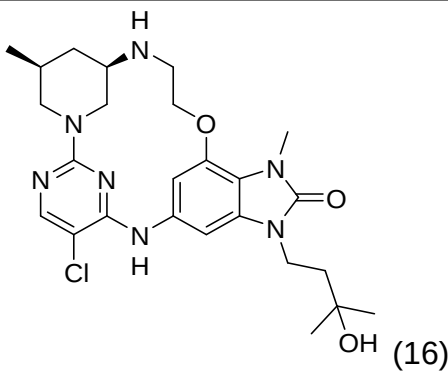
5 Tabla 1. Actividad de degradación de compuestos

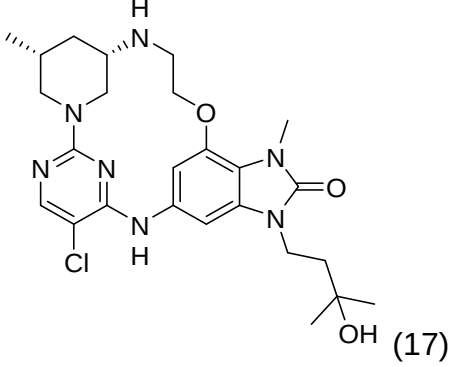
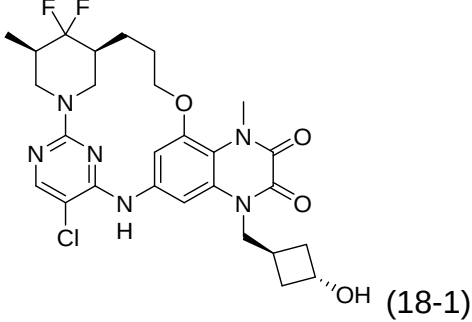
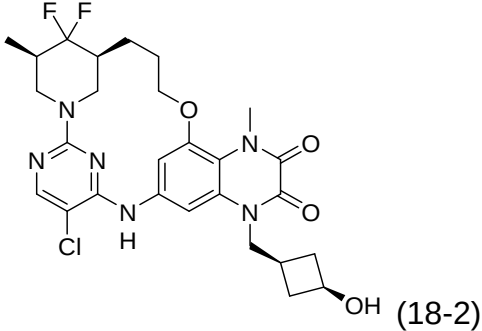
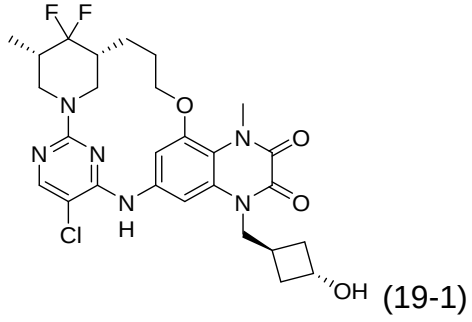
Compuesto	DC ₅₀ (nM)
 (1)	1,9
 (2)	0,34
 (3)	0,36

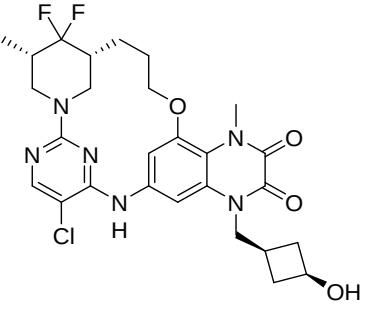
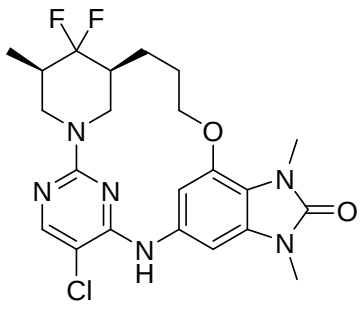
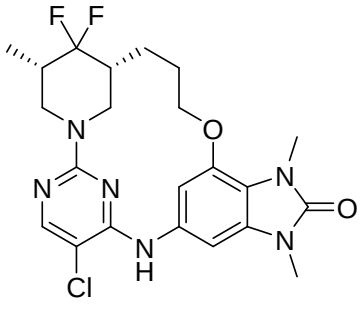
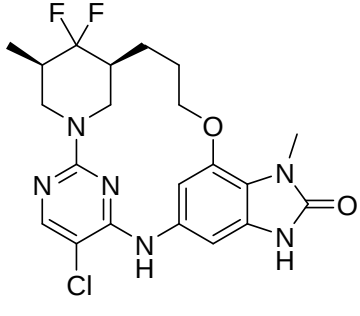
 (4),	0,68
 (5),	150
 (6),	0,61

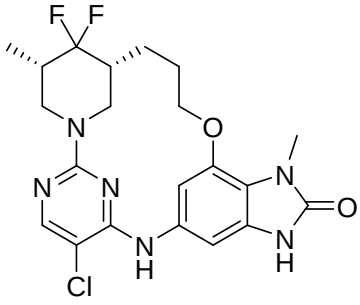
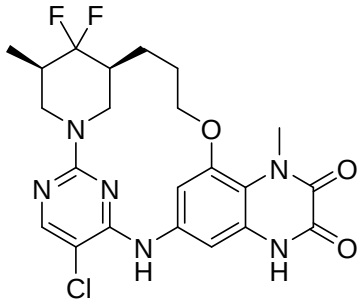
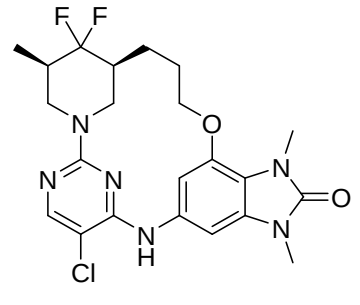
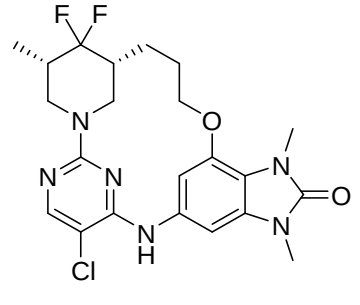
 (7),	121
 (Compuesto A)	>400
 (Compuesto B)	>400

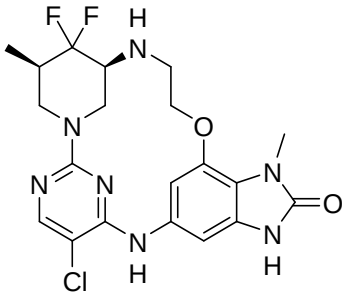
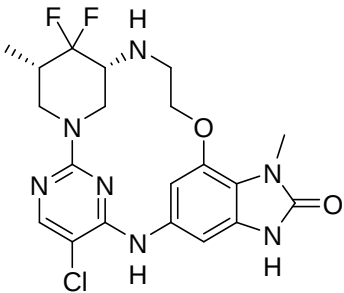
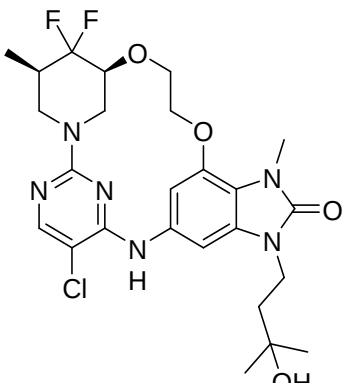
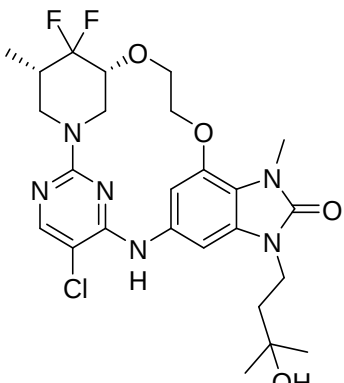
 (10)	11
 (11)	>400
 (12)	2
 (13)	>400

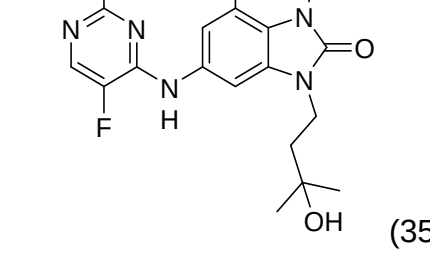
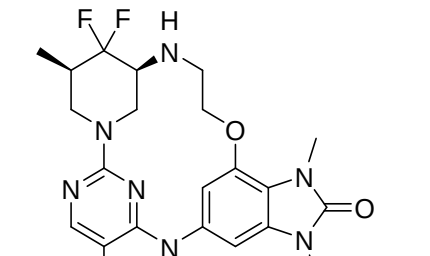
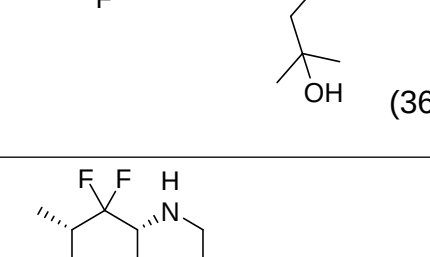
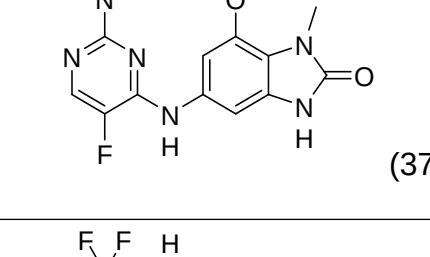
 (14)	2,9
 (15)	82
 (16)	2,4

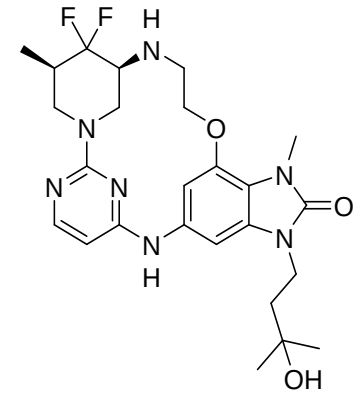
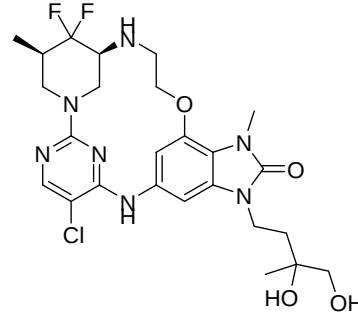
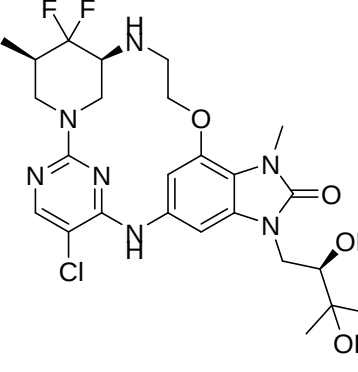
 (17)	33
 (18-1)	31
 (18-2)	4,4
 (19-1)	>400

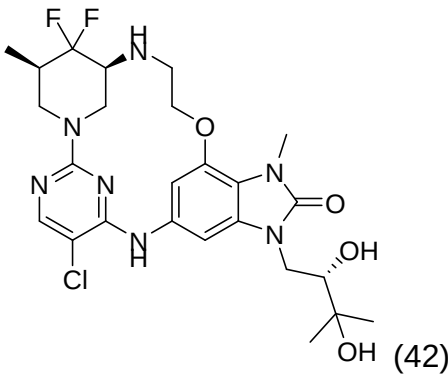
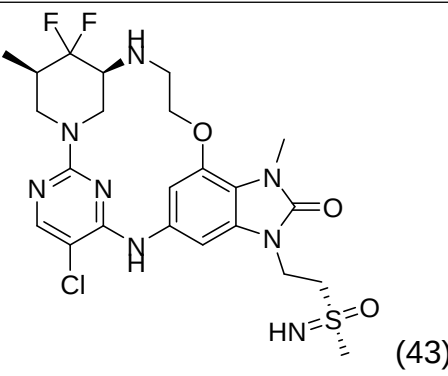
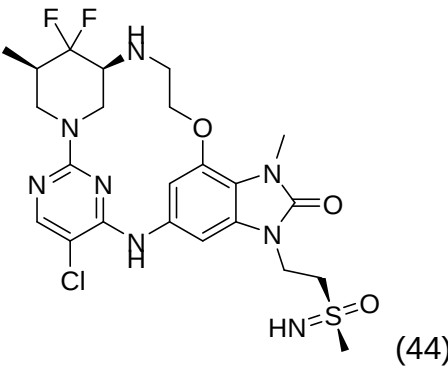
 (19-2)	>400
 (24)	76
 (25)	>400
 (26)	72

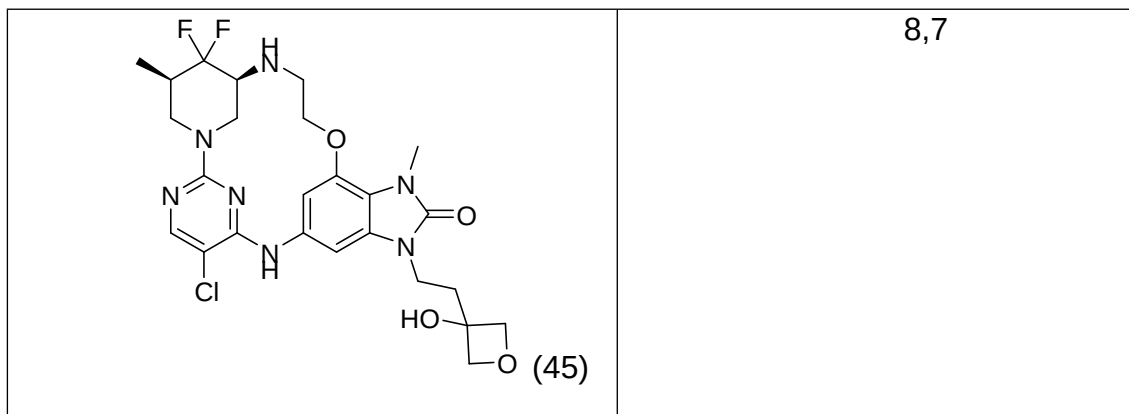
 (27)	>400
 (28)	22
 (29)	76
 (30)	>400

 (31)	7,5
 (32)	>400
 (33)	1,9
 (34)	>400

 (35)	>400
 (36)	1,5
 (37)	>400
 (38)	14,2

 (39)	96,7
 (40)	3,7
 (41)	1,0

 (42)	8,5
 (43)	11,3
 (44)	18,9



Todas las publicaciones de patentes y publicaciones no de patentes son indicativas del nivel de experticia de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención. Todas estas publicaciones se incorporan en la presente memoria como referencia en la misma medida que si cada publicación individual se indicara específica e individualmente como incorporada como referencia.

Aunque la invención en la presente memoria se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, se debe entender que estas realizaciones son solo ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto, se debe entender que se pueden realizar numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que se pueden idear otras disposiciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.